

# Linee guida LUNGOVIVENTI

Edizione 2021

In collaborazione con





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida**

**Roma, 12 giugno 2020**

**Aggiornamento 23 dicembre 2021**

|                                    |                            |   |
|------------------------------------|----------------------------|---|
| <b>Coordinatore</b>                | Paolo Tralongo             | Direttore SC di Oncologia Medica Ospedale Umberto I, RAO ASP8 Siracusa  |
| <b>Segretario</b>                  | Simona Carnio              | Oncologa presso Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliera Universitaria San Luigi Gonzaga, Orbassano, Torino.                |
| <b>Membri del panel di esperti</b> | Maria Giovanna Pescarenico | Oncologa presso SC di Cure Palliative, Dipartimento Medicina, Ospedale di Vaio, AUSL Parma  |
|                                    | Augusto Caraceni           | Direttore dell'SC di Cure Palliative, Terapia del dolore e Riabilitazione, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano |
|                                    | Andrea Pace                | Direttore dell'UOSD Neuroncologia, IRCCS Istituto Regina Elena, Roma  |
|                                    | Marta Bonotto              | Oncologa presso Dipartimento di oncologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine                                     |
|                                    | Francesco Ferrà            | Oncologo presso SC di Oncologia Medica, Ospedale "San Vincenzo", Taormina, Messina  |
|                                    | Elisa Sperti               | Oncologa presso SCDU Oncologia Medica, Azienda Sanitaria Universitaria Ordine Mauriziano, Torino                                  |
|                                    | Guglielmo Fumi             | Oncologo presso SC Oncologia, Azienda Ospedaliera Santa Maria, Perugia  |
|                                    | Alessia Pellerino          | AINO - Dipartimento di Neuro-Oncologia, Università e Ospedale Città della Salute e della Scienza, Torino                          |
|                                    | Matilde Leonardi           | SIN- Unità di Neurologia, Sanità Pubblica e Disabilità, Istituto Neurologico Fondazione C. Besta IRCCS, Milano                    |
|                                    | Sergio Riso                | SINPE - Dipartimento di Dietetica e Nutrizione Clinica Azienda Ospedaliera Universitaria di Novara                                |
| <b>Revisori esterni</b>            | Giordano Beretta           | SC di Oncologia Medica, Humanitas Gavazzeni, Bergamo  |
|                                    | Gianmauro Numico           | SC di Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Nazionale SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria                            |

---

|                      |  |
|----------------------|--|
| Paolo Pedrazzoli     | SC di Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia                          |
| Armando Santoro      | Oncologia Medica ed Ematologia, Humanitas Rozzano, Milano                                      |
| Fabrizio Artioli     | SC di Medicina Oncologica, AUSL di Modena  |
| Giovanni Micallo     | Fondazione Pascale Istituto Tumori Divisione Oncologia, Napoli                                 |
| Anna Pisanello       | SIN - Neurologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia                                 |
| Paola Gaviani        | AINO - Fondazione Istituto Neurologico Carlo Besta, IRCCS, Milano                              |
| Fausto Roila         | NICSO - SC Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Perugia, Italy               |
| Riccardo Caccialanza | SINPE – SC di Dietetica e Nutrizione Clinica - Policlinico S. Matteo – Pavia                   |
| Elisabetta Iannelli  | Rappresentante Pazienti - F.A.V.O. Federazione delle Associazioni di Volontariato in Oncologia |

**Gruppo metodologico**

|                            |   |
|----------------------------|---|
| Michela Cinquini           | Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove |
| Ivan Moschetti             | Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove |
| Antonino Carmelo Tralongo  | Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS - valutazione e sintesi delle prove |
| Veronica Andrea Fittipaldo | Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS – ricerca bibliografica             |

## Come leggere le raccomandazioni \*

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

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

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

### (1) Qualità globale delle evidenze: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

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

### (2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

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

### (3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

### QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

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

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

**CONFLITTO DI INTERESSE**

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

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

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

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

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

*GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*

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

---

## Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

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

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

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

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

Le Linee Guida AIOM sui Lungoviventi hanno lo scopo di formulare alcune raccomandazioni nell’ambito del *management* (diagnosi, screening e trattamento) dei principali sintomi che possono presentarsi dopo una patologia oncologica. In particolare, ad oggi, sono state inserite solo alcune tematiche fra le più frequenti in questa popolazione quali cancer-related fatigue, la nutrizione, il ruolo dell’attività fisica, le artralgie da inibitori dell’aromatasi, la neurotossicità e i disturbi del sonno. Per il capitolo sulla Cardiotossicità da trattamenti (capitolo 8) si precisa che sarà rivisto in futuro sulla base del manuale metodologico per quanto attiene alla formulazione dei quesiti e le relative raccomandazioni.

Le principali aree di incertezza sono state approfondite con metodo GRADE.

**INDICE**

|          |  |            |
|----------|--|------------|
| <b>1</b> | <b>La lungovivenza oncologica</b> .....  | <b>8</b>   |
| 1.1      | Incidenza.....   | 8          |
| 1.2      | Definizione.....   | 8          |
| 1.3      | Lungovivenza.....  | 10         |
| 1.4      | Sorveglianza.....  | 11         |
| 1.5      | Necessità.....   | 12         |
| <b>2</b> | <b>Cancer-Related Fatigue</b> .....  | <b>16</b>  |
| 2.1      | Introduzione.....  | 16         |
| 2.2      | Screening.....   | 16         |
| 2.3      | Trattamento.....   | 18         |
| <b>3</b> | <b>Nutrizione e tumori</b> .....   | <b>32</b>  |
| <b>4</b> | <b>Attività Fisica</b> .....   | <b>39</b>  |
| 4.1      | Definizioni e classificazioni.....   | 39         |
| 4.2      | Misurazione dell'attività fisica: metodi soggettivi e metodi oggettivi.....              | 40         |
| 4.3      | Meccanismi biologici e molecolari.....   | 41         |
| <b>5</b> | <b>Artralgie da inibitori dell'aromatasi e indicazioni all'uso dell'agopuntura</b> ..... | <b>71</b>  |
| <b>6</b> | <b>La Neurotossicità</b> .....   | <b>77</b>  |
| 6.1      | Neurotossicità periferica.....   | 77         |
| 6.2      | Neurotossicità cognitiva.....  | 81         |
| <b>7</b> | <b>Disturbi del sonno</b> .....  | <b>88</b>  |
| 7.1      | Screening.....   | 88         |
| 7.2      | Diagnosi.....  | 90         |
| 7.3      | Gestione.....  | 91         |
| <b>8</b> | <b>La Cardiotossicità da trattamenti</b> .....   | <b>108</b> |
| 8.1      | Introduzione.....  | 108        |
| 8.2      | Il cambio di mentalità.....  | 109        |
| 8.3      | Definizione di cardiotossicità: oltre la LVEF.....                                       | 111        |
| 8.4      | Prevenzione e terapia della Cardiotossicità nei survivors.....                           | 118        |
| <b>9</b> | <b>I disturbi della sessualità</b> .....   | <b>128</b> |
| 9.1      | Introduzione e definizioni.....  | 128        |
| 9.2      | Patogenesi ed entità del problema.....   | 129        |
| 9.3      | Percezione del problema e gestione nella pratica clinica.....                            | 131        |
| 9.4      | Trattamento/Gestione dei disturbi della sessualità.....                                  | 132        |
| 9.4.1    | Trattamento/Gestione dei disturbi della sessualità nelle donne lungoviventi.....         | 135        |

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

*Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*

*Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche.*

*Metodologia applicata alle linee guida AIOM.*

*Appendice 4: Commenti revisori esterni*

*Appendice 5: Conflitti di Interesse*

# 1 La lungovivenza oncologica

## 1.1 Incidenza

Nel 2010 in Italia 2.637,975 pazienti erano in vita dopo una precedente diagnosi di cancro.

La loro prevalenza è correlata all'età ed al sesso: il 3.1% aveva una età compresa tra i 45 e i 54 anni, il 6.6% tra i 55-64 anni, il 12% tra i 65-74 anni ed il 17% circa più di 75 anni; i pazienti maschi erano 1.194,033 (il 4.3% della popolazione maschile italiana), con un incremento dell'1% circa nei soggetti di età inferiore ai 45 anni e del 20% circa nei pazienti di età  $\geq 75$ ; le donne erano 1.443.942 (il 4.8% della popolazione italiana di sesso femminile).

Considerando una tendenza di crescita costante del 3% per anno, nel 2020 essi dovrebbero essere circa 3.600.000, di cui 1.900.000 donne. Complessivamente il loro incremento, in un arco temporale di 10 anni, è del 37% circa (1).

## 1.2 Definizione

Il dibattito sulle definizioni di "sopravvissuto" al cancro e di "sopravvivenza" si è intensificato negli ultimi anni (2-5).

Secondo la National Coalition for Cancer Survivorship (NCCS) negli Stati Uniti ogni individuo con diagnosi di cancro è considerato "un sopravvissuto" e lo è "dal momento della sua diagnosi". Per la sua condizione egli attraversa diverse "stagioni della sopravvivenza" in un continuum esperienziale (6-8).

L'impiego del termine "sopravvissuto" fa riferimento alla sofferenza delle persone con diagnosi di cancro e alla resilienza da loro manifestata rispetto ai cambiamenti drastici intervenuti nelle loro vite dal giorno della diagnosi, indipendentemente da quando essa sia stata formulata (8).

Tuttavia, nella maggior parte dei paesi europei vengono, oggi, considerati "sopravvissuti" al cancro quei pazienti che hanno vissuto oltre i 3 - 5 anni dalla diagnosi o dalla fine del trattamento e che si trovano in una condizione di remissione completa di malattia (9-11).

In qualsiasi caso, in contesti culturali in cui il termine "sopravvissuto" non ha connotazioni positive legate alla "resilienza", le persone che vivono dopo una diagnosi di cancro percepiscono tale termine come

un'etichetta negativa o pessimistica, che le lega a un evento traumatico di vita mentre loro considerano l'esperienza del cancro come un contributo alla loro storia di vita e alla loro identità.

In uno studio qualitativo, effettuato nel Regno Unito, a 40 pazienti, la cui diagnosi di cancro al seno, al colon o alla prostata era avvenuta da almeno 5 anni, veniva chiesto se si ritenevano “sopravvissuti” al cancro. La maggioranza sosteneva di non considerarsi "sopravvissuto" in quanto il termine implica un alto rischio di morte e li fa sentire legati a un'identità che non li descrive con precisione; il suo impiego, poi, suggerisce che un buon risultato terapeutico possa dipendere dalle caratteristiche individuali e richiama ad un ruolo di advocacy che loro non desiderano ricoprire. A questo va aggiunto, poi, che altri percepiscono il termine come eccessivamente eroico e carico di enfasi, irrispettoso di coloro che continuano a lottare contro il cancro o che purtroppo non ce la fanno (12).

In questo contesto, la proposta di sostituire il termine survivor con "persona che ha avuto il cancro" può essere condivisibile poiché si riferisce a tutte le diverse tipologie di tumori e di pazienti riconoscendone implicitamente la loro eterogeneità (13,14); anche il termine survivorship, a sua volta, potrebbe essere sostituito con "vivere con e oltre il cancro" che può descrivere meglio la tendenza alla cronicizzazione della malattia (15).

Al di là della semantica, una più ampia e complessa articolazione del percorso assistenziale e la conseguente necessità di disporre di strumenti per selezionare interventi diagnostico-terapeutici personalizzati hanno spinto, più recentemente, a focalizzare l'attenzione sulla categorizzazione dei pazienti. (Tab 1).

Il vantaggio di una categorizzazione declinata in relazione alla caratterizzazione biologica di malattia e alla fase della sua traiettoria in cui si trova il paziente, consisterebbe nella possibilità di selezionare non solo un trattamento più mirato, ma anche di affrontare questioni come la possibilità o meno (a) di definire, secondo rigorosi criteri scientifici, un paziente "guarito" dal suo tumore primitivo, (b) di sviluppare nuovi approcci clinici e organizzativi in relazione al processo decisionale e alla comunicazione con i pazienti, (c) di proporre una sorveglianza basata sul rischio di ripresa evolutiva, (d) di promuovere lo stato di salute e (e) percorsi riabilitativi personalizzati ed, infine, lo sviluppo (f) di linee guida, avviando, così, un cambiamento di paradigma nella cultura della oncologia clinica (16-20).

Viceversa, la mancanza di selezione tra i pazienti potrebbe influenzare negativamente le comunicazioni e le raccomandazioni di follow-up (21).

**Tabella 1. Proposte di categorizzazione**

| Esperienza Clinica              |  | Tossicità      |                               | Coordinatore      |                              | Mortalità    |                                |
|---------------------------------|--|----------------|-------------------------------|-------------------|------------------------------|--------------|--------------------------------|
| Mullan F. (8)                   | Sopravvivenza acuta, estesa, permanente        | McCabe MS (23) | Rischio Basso, Moderato, Alto | Nekhlyudov L (24) | Rischio Basso, Moderato Alto | Dood RL (16) | Periodo di Rischio Basso, Alto |
| Surbone A.-<br>Tralongo P. (17) | Acuto, Cronico, Lungovivente, Guarito          |                |                               |                   |                              |              |                                |
| Mc Connell H (22)               | Sopravvivenza a Lungotermine Intermedia, Breve |                |                               |                   |                              |              |                                |

### 1.3 Lungovivenza

Il rischio di morte per cancro specifico è più alto negli anni iniziali dopo la diagnosi e diminuisce progressivamente negli anni successivi, fino al momento in cui il rischio individuale diventa trascurabile ed i pazienti raggiungono un'aspettativa di vita corrispondente a quella della popolazione generale di uguale sesso e pari età (25,26).

La sopravvivenza relativa condizionale - la probabilità cioè che un paziente sopravviva altri 5 o 10 anni dopo essere sopravvissuto ad un determinato numero di anni - è una misura clinicamente rilevante di mortalità in eccesso a lungo termine in una coorte di pazienti oncologici (27).

Oggi i pazienti oncologici italiani in vita da più di 5 anni dalla diagnosi sono 1.500.000 (28).

La condizione di “guarigione” è stata raggiunta nel carcinoma colo-rettale (29,30) e nel carcinoma della cervice (29,31), con numerosi studi che dimostrano che, rispetto alla popolazione generale, la mancanza di eccesso di mortalità viene raggiunta in circa 8 anni. Il carcinoma della mammella si proietta nella lungovivenza con modalità diverse in rapporto al sottogruppo molecolare: il Triple Negative manifesta,

rispetto al Luminal A, un picco di incidenza di ripresa evolutiva nei primi 2-3 anni, per poi declinare e posizionarsi al di sotto (32,33).

La sopravvivenza a 5 anni è ora superiore al 95% per i tumori della tiroide e del testicolo tra i pazienti oncologici adulti italiani. Per i pazienti che hanno sperimentato questi tipi di tumore durante il periodo 2000-2004, la sopravvivenza a 10 anni ha raggiunto circa il 90% (29), suggerendo una prognosi molto buona e un'aspettativa di vita a lungo termine simile a quella della popolazione generale correlata al sesso e all'età.

E' interessante, poi, notare come recenti dati epidemiologici suggeriscono che la fascia di pazienti la cui diagnosi di cancro è avvenuta da non più di 2 anni risulta e potrebbe risultare, nel prossimo futuro, numericamente stabile, a differenza di quanto avviene per quei pazienti la cui diagnosi è avvenuta da almeno 2 anni o più (>2, >5, >10, >15, ..) che registrano un progressivo, costante incremento numerico (1).

Tutto questo indica che la lungovivenza, che già rappresenta una delle stagioni più rilevanti della malattia oncologica, lo diventerà ancora di più in un prossimo futuro (32- 34).

Questa constatazione si correla sostanzialmente con la necessità di avviare, sotto un profilo speculativo, percorsi di ricerca di fattori predittivi di tossicità iatrogena, di rischio di sviluppo di patologie neoplastiche metacrone e di comorbidità; sotto un profilo strettamente pratico, di stimolare la ricerca e lo sviluppo di modelli assistenziali idonei, che prevedano anche percorsi di prevenzione, di mantenimento dello stato di benessere, di sorveglianza personalizzata e che, quindi, non risultino più finalizzati alla esclusiva diagnosi di ripresa evolutiva di malattia ma anche alla intercettazione e alla gestione di problematiche fisiche, psicologiche e sociali correlate con la malattia ed i suoi trattamenti.

#### **1.4 Sorveglianza**

Tradizionalmente, la sorveglianza dopo il cancro ha incluso la rilevazione di recidiva locale, ripresa a distanza o la insorgenza di un cancro metacrono. Questa sorveglianza è definita "*orientata al cancro*". Se però la sorveglianza deve contribuire in maniera significativa a migliorare anche la qualità della vita è

necessario che ampli i suoi orizzonti organizzandosi per intercettare le sequele multidimensionali indotte dalla malattia e/o dai trattamenti, diventando una sorta di sorveglianza "*all inclusive*".

I vantaggi di una tale sorveglianza declinata sulle necessità personali del paziente derivano dalla constatazione che “one size not fits all”. Come già detto, infatti, i lungoviventi appartengono a diverse categorie con necessità diverse e per tale motivo non possono essere trattati e seguiti tutti allo stesso modo (16,34).

A questo va aggiunto che la variabile temporale che standardizza a 5 anni il periodo di sorveglianza risulta non più congrua, in quanto troppo breve per alcuni tumori ed eccessiva per altri (16).

Pertanto, le linee guida di follow-up dovrebbero essere adattate alla categoria di sopravvivenza e alla storia clinica personale di ciascun paziente, inclusa storia familiare e mutazioni genetiche, esposizioni ambientali e altri fattori di rischio, contesto familiare e socio-culturale e alle risorse economiche disponibili (35,36).

Sul piano organizzativo per raggiungere l’obiettivo di una sorveglianza personalizzata sono necessarie sostanzialmente due condizioni: la prima è di stabilire il momento in cui deve avvenire la transizione gestionale e, contestualmente, di individuare il coordinatore (medico di medicina generale o oncologo) delle fasi successive; la seconda, di pianificare una categorizzazione dei pazienti che consideri la fase della storia naturale di malattia in cui si trova il paziente, storia naturale oggi caratterizzata da una sequenza, non sempre prevedibile, di “stagioni” (17,19,20).

## **1.5 Necessità**

Le ripercussioni fisiche e psicosociali di una diagnosi di cancro, ripercussioni che vanno dai cambiamenti nell'immagine di sé e del corpo, alle dinamiche familiari e alle relazioni sociali, alle questioni finanziarie o a forme più o meno evidenti di discriminazione, hanno ricevuto massima attenzione nella letteratura recente (37). Le due sfide più rilevanti al momento riguardano la soddisfazione delle necessità della sempre più numerosa popolazione di pazienti anziani e il prendersi cura di pazienti adulti che da bambini hanno avuto un cancro e che sono ora affetti da tumore metacrono, correlato ai trattamenti, e da patologie

concomitanti (38).

Diversi trattamenti possono essere associati a varie complicanze che vanno da lievi a gravi e, occasionalmente, fatali. A questo va aggiunto che l'età crescente di questi pazienti, come noto, si accompagna al potenziale sviluppo di altre malattie. Di conseguenza, i due problemi emergenti con i quali ci si confronta durante la lungovivenza sono la multi-morbidità e gli effetti collaterali dei trattamenti. Per quanto riguarda quest'ultimo, è possibile identificare effetti che si verificano durante o subito dopo il trattamento (*tardivi*), o che si verificano dopo molto tempo (*a lungo termine*) dalla fine del trattamento e possono durare a lungo. Gli effetti collaterali a lungo termine possono, a loro volta, essere classificati in a) effetti collaterali che interessano sistemi specifici (alterazioni d'organo, anomalie endocrine, invecchiamento precoce e altri), b) cambiamenti funzionali (incontinenza, linfedema, stomia, osteoporosi, artrite e altri) e infine c) seconde neoplasie maligne (39).

Esempi di effetti collaterali con i quali ci si confronta frequentemente nella pratica clinica sono la sindrome metabolica, la cataratta, i disturbi di udito, il disagio cognitivo, la cardiotoxicità, la neurotossicità periferica, le problematiche relazionali, i sintomi menopausali (37,39). La loro gestione è una variabile non alienabile di una assistenza oncologica di qualità.

## Bibliografia

1. Guzzinati. F, Virdone S, De Angelis R. et al. Characteristics of people living in Italy after a cancer diagnosis in 2010 and projections to 2010. *BMC Cancer*. 2018;18:169.
2. Astrow AB et al. A piece of my mind. *Cancer survivorship and beyond*. *JAMA* 2012;308(16):1639-40.
3. Bell K, Ristovski-Slijepcevic S. Cancer Survivorship: Why Labels Matter. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):409-11;
4. Harrington C, Hansen J, Moskowitz M, et al. It's not over when it's over: long-term symptoms in cancer survivors --a systematic review. *Inter J Psych Med*. 2010;40:163–81.
5. Kahn NF, Rose PW, Evans J, et al. Defining cancer survivorship: a more transparent approach is needed. *J Cancer Surviv*. 2012;6:33-6.
6. Leigh S. The changing legacy of cancer: issues of long-term survivorship. *Nurs Clin Nth Am*. 2008;43: 243–58.
7. National Coalition for Cancer Survivorship. NCCS 2013. Available from: <http://www.canceradvocacy.org/about-us/>
8. Mullan E, Season of survival: reflections of a physician with cancer, *N Engl J Med*. 1985;313:270-3.
9. Guidelines on Survivorship Care of American society of clinical oncology (ASCO). Available from: <https://www.asco.org/practice-policy/cancer-care-initiatives/prevention-survivorship/survivorship-compendium-0>
10. Khan NF, Harrison SE, Rose P, et al. Interpretation and acceptance of the term ‘cancer survivor’: a UK based qualitative study. *Eur J Cancer Care*. 2011;177-86.
11. Rowland JH, Kent E, Forsythe L, et al. Cancer Survivorship Research in Europe and the United States: Where have we been, where are we going, and what can we learn from each other? *Cancer*. 2013;119(11): 2094–2108.
12. Twombly R. What’s in a name: Who is a cancer survivor. *J Natl Cancer Inst*. 2004; 96:1414-5.
13. Bell K, Ristovski-Slijepcevic S. Cancer Survivorship: Why Labels Matter. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):409-11.
14. Bellizzi KM, Blank TO. Cancer-related identity and positive affect in survivors of prostate cancer. *J Cancer Surviv*. 2007;1:44-8.
15. Davies N. Cancer survivorship: living with or beyond cancer. *Cancer Nurs Pract*. 2009;8(7):29–35.
16. Doods R, Zaho Y, Armbruster SD, et Al. Defining survivorship trajectories across patients with solid tumors. An evidence-based approach, *JAMA Oncol*. 2018;4(11):1519-26.
17. Surbone A, Tralongo P. Categorization of Cancer Survivors: Why We Need It. *J Clin Oncol*. 2016;34: 3372-4.
18. Nekliudov L, Ganz P, Arora NK, et al. Reply to Tralongo P; 2017. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.6396>
19. Tralongo P, McCabe MS, Surbone A. Challenge for cancer survivorship: improving care through categorization by risk. *J Clin Oncol*. 2017;35(30):3516-7.
20. Surbone A, Annunziata MA, Santoro A, et al. Cancer patients and survivors: chancing words or chancing culture? *Ann Oncol*. 2013;24(10):2468-71.
21. Shapiro CL, Jacobsen PB, Henderson T, et al. ReCAP: ASCO core curriculum for cancer survivorship education. *J Oncol Pract*. 2016;12(2):145.
22. McConnell H, White R, Maher J. Categorizing cancers to enable tailored care planning through a secondary analysis of cancer registration data in the UK. *BMJ Open*. 2017;7:1-9.
23. McCabe MS, Partridge A, Grunfeld E, et al. Risk-based health care, the cancer survivor, the oncologist and the primary care physician. *Semin Oncol*. 2013;40(6):804-12.

24. Nekhlyudov L, O'Malley DM, Hudson SV. Integrating primary care providers in the care of cancer survivors: gaps in evidence and future opportunities. *Lancet Oncol.* 2017;18(1): e30-8.
25. Baade PD, Youlden DR, Chambers SK. When do I know I am cured? Using conditional estimates to provide better information about cancer survival prospects. *Med J Aust.* 2011;194:73-7. [Erratum in: *Med J Aust.* 2011;194:376.
26. Ellison LF, Bryant H, Lockwood G, et al. Conditional survival analyses across cancer sites. *Health Rep.* 2011;22:21-5.
27. Janssen-Heijnen ML, Gondos A, Bray F, et al. Clinical relevance of conditional survival of cancer patients in Europe: age-specific analyses of 13 cancers. *J Clin Oncol.* 2010;28:2520-8.
28. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2011: Survival of cancer patients in Italy. *Epidemiol Prev.* 2011;35(5-6 suppl 3):1-200.
29. Dal Maso L, Guzzinat S, Buzzoni C, et al. Long-term survival, prevalence, and cure of cancer: A population-based estimation for 818 902 Italian patients and 26 cancer types. *Ann Oncol.* 2014;25:2251-60.
30. Småstuen M, Aagnes B, Johannesen TB, et al. Long-term cancer survival: patterns and trends in Norway 1965-2007. *Cancer Registry of Norway*; 2008. Available from: [http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/CIN2007\\_del2.pdf](http://www.kreftregisteret.no/Global/Publikasjoner%20og%20rapporter/CIN2007_del2.pdf)
31. Andrae B, Andersson TM, Lambert PC, et al. Screening and cervical cancer cure: population based cohort study. *BMJ.* 2012;344:e900.
32. van Maaren MC, Strobbe LJA, Smidt ML, et al. Ten-year conditional recurrence risks and overall and relative survival for breast cancer patients in the Netherlands: Taking account of event-free years. *Eur J Cancer.* 2018;102:82-94.
33. van Maaren MC, de Munck L, Strobbe LJA, et al. Ten year recurrence rates for breast cancer subtypes in the Netherlands: a large population-based study. *Int J Cancer.* 2019;144:263-72.
34. Hewitt M et al. *From Cancer Patient to Cancer Survivor: Lost in Transition.* Washington, DC, The National Academies Press. 2006; <https://www.nap.edu/catalog/11468/from-cancer-patient-to-cancer-survivor-lost-in-transition>
35. National Institute of Public Health. *European guide on quality improvement in comprehensive cancer control 2017.* Available from: [https://cancercontrol.eu/archived/uploads/images/Guide/pdf/CanCon\\_Guide\\_FINAL\\_Web.pdf](https://cancercontrol.eu/archived/uploads/images/Guide/pdf/CanCon_Guide_FINAL_Web.pdf)
36. Tralongo P et Al, *Categorization of cancer survivors*, Russo A, Peeters M, Incorvaia , Rolfo C (eds), *Practical Medical Oncology Textbook*, Springer (in press).
37. Aziz NM, *Late effects of cancer treatment.* *Cancer survivorship today and tomorrow.* PA Ganz Editor, pp 54-76, 2007, Springer
38. Shapiro LS. *Cancer Survivorship.* *N Engl J Med.* 2018;379:2438-50.
39. Tralongo P, Pescarenico MG, Surbone A, et al. Physical needs of long-term cancer patients. *Anticancer Res.* 2017;37(9):4733-46.

## 2 Cancer-Related Fatigue

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 (1).

### 2.1 Introduzione

La fatigue è percepita come uno degli effetti avversi più comuni legati alla malattia oncologica e ai trattamenti disease-oriented (2).

Dati di prevalenza generale della CRF stimano un numero di circa il 48%, tenendo presente una più elevata prevalenza in alcuni tipi di neoplasie maligne (es. pancreatiche, mammarie, linfoma) e soprattutto durante trattamento antitumorale o radioterapico (3).

La prevalenza della CRF è stimata tra il 25% e il 99% durante il trattamento, superando la soglia del 75% nei pazienti con malattia metastatica (4-6).

Tuttavia, variabili come il setting di popolazione analizzata, il tipo trattamento ricevuto e i metodi di rilevazione contribuiscono alla eterogeneità dei dati riportati in letteratura.

Dati derivanti da studi condotti su pazienti lungo sopravvissuti suggeriscono che la fatigue può persistere per un considerevole periodo di tempo valutabile in anni dopo il termine dei trattamenti attivi per la malattia oncologica (7). Nonostante qualche miglioramento dopo il primo anno di trattamento, circa il 25-30% dei pazienti continua a manifestare i sintomi della fatigue fino a 5 anni dopo il completamento del trattamento e in alcuni casi anche per periodi più lunghi (8-10).

Una variabile significativa alla base della valutazione e del trattamento della CRF è stata il riconoscimento degli effetti negativi della fatigue sulla qualità della vita dei pazienti lungo viventi (11).

### 2.2 Screening

Sono diverse le scale di misurazione utilizzata per la fatigue in maniera oggettiva sia in contesti clinici che di ricerca. La più semplice è una scala analogica visuale da 0 a 10, dove 0 indica non affaticamento e

10 si riferisce alla peggiore sensazione di fatica mai provata dal paziente. Secondo l'intensità di fatigue rilevata, sono ovviamente previsti specifici tipologie di intervento. Più in particolare, i pazienti con un punteggio basso (0-3) di solito hanno piccoli impedimenti nelle attività quotidiane e in genere dovrebbero ricevere un'educazione a strategie generali per la gestione della fatigue (12). Le strategie generali comprendono l'auto-monitoraggio dei livelli di fatica, tecniche risparmio energetico, e altre azioni similari, come ad esempio terapie occupazionali che distraggono il paziente. La gestione delle energie giornaliere comprende la gestione delle attività quotidiane stabilendo priorità e assegnando più tempo ed energia a compiti importanti per prevenire il cosiddetto effetto burn-out ed evitare l'inattività fisica (13-14).

I pazienti con affaticamento moderato (4-6) o grave (7-10) di solito hanno importanti difficoltà con le attività quotidiane. Tali pazienti richiedono ulteriori valutazioni metodiche, tra cui una storia focalizzata con valutazione dei fattori modificabili e un esame obiettivo volto alla risoluzione dei possibili impedimenti legati a patologie concomitanti.

**Tabella 2. Fattori modificabili connessi alla CRF**

|                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| <b>Sintomi Concomitanti</b>          | Dolore non controllato                 |
|                                      | Ansia e Depressione                    |
|                                      | Stress                                 |
| <b>Disturbi del sonno</b>            | Apnee Ostruttive Notturme              |
|                                      | Sindrome delle gambe senza riposo      |
|                                      | Sintomi Vasomotori                     |
|                                      | Insomnia                               |
| <b>Fattori Nutrizionali</b>          | Cambiamenti delle abitudini alimentari |
|                                      | Squilibri elettrolitici                |
| <b>Diminuita attività funzionale</b> | Livello di attività fisica ridotto     |
|                                      | Decondizionamento                      |
| <b>Comorbidità</b>                   | Anemia da varie cause                  |
|                                      | Disfunzioni Cardiologiche              |
|                                      | Disfunzioni Endocrine                  |
|                                      | Insufficienza respiratoria             |
|                                      | Insufficienza Renale                   |
|                                      | Disfunzioni Epatiche                   |
|                                      | Disfunzioni Neuromuscolari             |
|                                      | Disfunzioni Reumatologiche             |
| <b>Farmaci</b>                       | Sedativi                               |
|                                      | Farmaci Beta-Bloccanti                 |
|                                      | Oppioidi                               |

|   |                                       |
|---|---------------------------------------|
| <b>Effetti collaterali dei Trattamenti Oncologici</b> | Chemioterapia                         |
|   | Radioterapia                          |
|   | Chirurgia                             |
|   | Acido Zoledronico e similari          |
|   | Modificatori della risposta biologica |
|   | Agenti Ormonali                       |
|   | Trapianto di Midollo                  |
|   | Immunoterapia                         |

### 2.3 Trattamento

Il trattamento della fatigue implica una buona valutazione clinica del paziente ed un corretto assessment della CRF. Sulla base di tale valutazione, verranno individuati fattori chiave contributivi reversibili per la CRF, ovvero tutti quei fattori che contribuiscono allo sviluppo della fatigue e potenzialmente trattabili, come ad esempio il dolore non controllato, la sofferenza emotiva, i disturbi del sonno, anemia, problemi metabolici/nutrizionali/ormonali, comorbidità non controllate, effetti collaterali legati ai farmaci assunti dal paziente, depressione e patologie similari.

Ulteriori interventi specifici vengono poi raggruppati in rimedi farmacologici e non farmacologici.

#### *Interventi non farmacologici*

Gli interventi non farmacologici comprendono interventi psicosociali, esercizio fisico, yoga, terapia fisica, gestione dietetica e terapia del sonno. Sebbene siano necessarie evidenze più ampie e diversificate per confermare ulteriormente il significato di questa tipologia di interventi per il trattamento del CRF, gli interventi di natura psicosociale e l'esercizio fisico hanno rappresentato la migliore strategia gestionale non farmacologica della fatigue durante i trattamenti attivi e nei pazienti lungoviventi (15-16).

#### *Interventi di natura psicosociale*

Gli interventi psicosociali includono le terapie cognitivo-comportamentali (cognitive behavioral therapy - CBT), la terapia psicoeducativa e le terapie espressive di supporto. L'efficacia della CBT e della terapia psicoeducativa nel ridurre l'affaticamento è stata dimostrata in diversi tipi di studi, inclusi studi clinici, meta-analisi e numerose revisioni sistematiche, rivestendo un ruolo importante nella popolazione dei

*cancer survivors* promuovendo cambiamenti comportamentali che portano alla gestione del self-care management (17-22).

**Quesito 1: *Nei pazienti lungo viventi con CRF di intensità lieve moderata è consigliabile l'utilizzo di terapie cognitivo comportamentali?***

Dei 423 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 3 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Lo studio pubblicato da Duijts et al (17) è una meta-analisi di 56 studi clinici randomizzati condotti su pazienti affette da neoplasia della mammella sia lungoviventi con precedenti diagnosi di neoplasia della mammella con l'obiettivo di quantificare gli effetti degli interventi comportamentali e dell'esercizio su affaticamento, depressione, ansia, immagine corporea, stress e HRQoL. Risultati statisticamente significativi sono stati osservati per quanto riguarda l'effetto delle tecniche comportamentali su fatica (ES -0.158, IC 95% -0.233 -0.082,  $p < 0.001$ ), depressione (ES -0.336, IC 95% -0.482 -0.190,  $p < 0.001$ ), ansia (ES -0.346; IC 95% -0.538 a -0.154,  $p < 0.001$ ) e stress (ES -0.159; IC 95% -0.310 a -0.009,  $p = 0.038$ ). Per quanto riguarda l'efficacia dell'esercizio fisico, sono stati trovati risultati statisticamente significativi sulla fatica (ES -0.315, 95% CI -0.532 a -0.098,  $p = 0.004$ ), depressione (ES -0.262, 95% CI -0.476 a -0.049,  $p = 0,016$ ), immagine corporea (ES 0,280; IC 95% 0,077 a 0,482,  $p = 0,007$ ) e HRQoL (ES 0,298; IC 95% da 0,117 a 0,479,  $p = 0,001$ ).

**Limiti:** popolazione selezionata unicamente per neoplasia della mammella. Eterogeneità dei gruppi (survivors e pazienti in trattamento attivo) e validità dei dati riportati intesa come validity assessment da parte degli autori, esplicitamente dichiarata nello studio.

Un'ulteriore revisione sistematica e meta-analisi condotta Jacobsen et al nel 2007 (19) su 41 studi clinici randomizzati e un totale di 30 studi analizzati ha prodotto una dimensione dell'effetto complessivo di 0,09 (IC 95% = 0,02-, 16) a favore di interventi non farmacologiche. Ulteriori analisi hanno indicato che le dimensioni dell'effetto erano significative per gli interventi psicologici ( $d\text{-sub}(w) = .10$ , 95% CI = 0,02-

.18) ma non gli interventi basati sull'attività fisica (d-sub (w) = 0,05, 95 % CI = -.08 - .19). La selezione degli studi non prevedeva bracci di confronto comprendenti placebo

**Limiti:** quasi la maggior parte degli studi sono stati condotti su donne statunitensi con cancro al seno. Poche informazioni sono reperibili riguardo ai pazienti con neoplasie prostatiche, polmonari e del colon retto. Inoltre, un 10% degli studi si concentrava su pazienti con malattia avanzata e quindi poco applicabili sul concetto di lungosopravvivenza (indirectness).

Nel 2014 Montgomery et al (22) hanno pubblicato i risultati di uno studio clinico randomizzato controllato su 200 pazienti in trattamento radioterapico per neoplasia della mammella e sull'efficacia degli interventi di terapia cognitivo comportamentale e ipnosi verso osservazione con randomizzazione 1:1. I risultati hanno mostrato come il trattamento attivo presentava livelli significativamente inferiori di affaticamento alla fine della radioterapia (z, 6,73; P <0,001), al follow-up a 4 settimane (z, 6,98, P <0,001) e al follow-up a 6 mesi (z, 7,99; P <.001). I punteggi VAS di affaticamento erano significativamente più bassi nel gruppo attivo alla fine del trattamento (z, 5,81; P <0,001) e al follow-up a 6 mesi (z, 4,56; P <0,001). I punteggi VAS della debolezza muscolare erano significativamente più bassi nel gruppo attivo alla fine del trattamento (z, 9,30; P <0,001) e al follow-up a 6 mesi (z, 3,10; P <0,02), ma non al Follow-up di 4 settimane (P <.13).

**Limiti:** selezione delle pazienti con diagnosi di neoplasia della mammella in trattamento radioterapico e non riproducibilità del dato in altri setting, seppur con vantaggio nell'intervento psico comportamentale, dall'eterogeneità della tipologia di terapia cognitivo comportamentale e dai parametri di valutazione dell'outcome.

**Bilancio beneficio/danno:** le evidenze suggeriscono un sicuro vantaggio sulla terapia cognitivo comportamentale nei cancer survivors.

| Qualità Globale delle prove | Raccomandazione clinica   | Forza della raccomandazione |
|-----------------------------|---|-----------------------------|
| ALTA                        | Nei pazienti lungo viventi con CRF di intensità lieve-moderata, una terapia | Forte a favore              |

|   |   |  |
|---|---|--|
|   | cognitivo comportamentali (cognitive behavioral therapy - CBT) dovrebbe essere presa in considerazione (17, 19, 22) |  |
| <b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>   |   |  |
| <p>Duijts SF, Faber MM, Oldenburg HS, et al. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta-analysis. <i>Psychooncology</i> 2011;20(2):115–26.</p> <p>Jacobsen PB, Donovan KA, Vadapampil ST, et al. Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. <i>Health Psychol.</i> 2007;26(6):660–7.</p> <p>Goedendorp MM, Gielissen MF, Verhagen CA, et al. Development of fatigue in cancer survivors: a prospective follow-up study from diagnosis into the year after treatment. <i>J Pain Symptom Manage.</i> 2013;45(2):213–22.</p> <p>Kwekkeboom KL, Abbott-Anderson K, Cherwin C, et al. Pilot randomized controlled trial of a patient-controlled cognitive-behavioral intervention for the pain, fatigue, and sleep disturbance symptom cluster in cancer. <i>J Pain Symptom Manage.</i> 2012;44(6):810–22.</p> <p>Montgomery GH, David D, Kangas M, et al. Randomized controlled trial of a cognitive-behavioral therapy plus hypnosis intervention to control fatigue in patients undergoing radiotherapy for breast cancer. <i>J Clin Oncol.</i> 2014;32(6):557–63.</p> |   |  |

### ***Attività Fisica***

L'attività fisica o esercizio fisico rappresenta un'ulteriore strategia non farmacologica con i più elevati livelli di evidenza in merito all'efficacia dell'intervento nel ridurre la CRF (categoria 1). In una revisione Cochrane del 2012, sono stati identificati 56 studi randomizzati controllati per esaminare gli effetti dell'attività fisica negli adulti con CRF in cui l'esercizio fisico è risultato essere statisticamente più efficace rispetto al gruppo di controllo nella riduzione dei livelli di fatigue (23)

Secondo le linee guida dell'American Society of Clinical Oncology per la gestione della CRF, i pazienti lungo viventi dovrebbero effettuare almeno 150 minuti di esercizio aerobico moderato e 2 o 3 sessioni di allenamento della forza ogni settimana (24). I pazienti lungo-sopravvissuti con comorbidità più severe possono aver bisogno soprattutto di una valutazione medica approfondita prima di essere avviati a interventi non farmacologici come l'attività fisica.

**QUESITO 2 GRADE: *Nei pazienti lungo viventi con CRF di intensità lieve moderata è consigliabile la pratica dell'esercizio fisico?***

#### **RACCOMANDAZIONE:**

**Nei pazienti lungo viventi con CRF di intensità lieve-moderata, l'attività fisica o esercizio fisico**

**dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione non farmacologica**

**Forza della raccomandazione: FORTE A FAVORE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino fino al 25 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2378 records dopo rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 74 records di cui 32 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: no confronto di interesse (n=9), no disegno di studio (n=2), no esito (n=4), no popolazione di interesse (n=4), revisioni sistematiche (sono stati controllati gli studi inclusi) n=13). Infine sono stati inclusi 40 studi controllati randomizzati riportati in 42 pubblicazioni, di cui 39 studi sono stati inclusi nella metanalisi. In letteratura è riportata un'incidenza mediana del 3,5% di effetti avversi, la maggior parte non gravi (Fuller JT, 2018). Gli eventi avversi gravi sono risultati estremamente rari. Per la valutazione del bilancio beneficio/danno sono stati valutati i dati dei Patient-reported outcomes, eventi cardiovascolari, crisi ipertensive e fratture patologiche legati all'attività fisica nei lungoviventi. Il limite di questa ricerca si basa sul fatto che non tutti i lavori hanno riportato nei risultati gli effetti avversi. Tuttavia, *Hornsby WE* et al hanno valutato in uno studio di fase II la sicurezza, oltre che l'efficacia, dell'allenamento aerobico in pazienti con carcinoma mammario operabile che ricevono chemioterapia neoadiuvante. Sono state arruolate 20 pazienti di queste 19 (95%) hanno completato il programma dello studio. Un solo paziente ha manifestato un evento avverso correlato all'allenamento aerobico quali algie agli arti inferiori risoltosi rapidamente dopo l'interruzione dell'esercizio. Un solo paziente ha manifestato una trombosi venosa profonda con embolia polmonare come effetto collaterale legato alla terapia neoadiuvante che l'ha escluso dallo studio dopo la randomizzazione. Questo studio ha il grosso limite di aver coinvolto un piccolo campione.

**Bilancio beneficio/danno:** Il Panel ha giudicato che il il bilancio beneficio/danno per quanto riguarda la raccomandazione dell'attività fisica nei pazienti lungoviventi con CFR lieve-moderata, sia insignificante, pur con la ristrettezza dei dati di AEs riportati negli studi.

**Implicazioni per le ricerche future**

Sono necessari studi randomizzati per migliorare la certezza delle evidenze nel ruolo dell'attività fisica per i lungoviventi.

**Qualità delle evidenze:**

La fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di rischi di bias, eterogeneità e imprecisione delle stime.

**COI: Nessun conflitto dichiarato**

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

### **Yoga**

Lo yoga è stato studiato in pazienti con cancro sottoposti a trattamento attivo (chemioterapia, radioterapia) attraverso studi randomizzati controllati con relativo miglioramento della CRF (25-31).

Nonostante le buone prove di efficacia dimostrate, tale tipologia di intervento necessita di ulteriori studi di conferma nonché di estensione dell'intervento anche nella popolazione maschile, ampiamente sottorappresentata in questi studi.

### ***Terapia fisica***

L'agopuntura e la massoterapia, i due principali tipi di terapia fisica, sono stati studiati per il trattamento del CRF. Studi su piccoli campioni hanno riportato che l'agopuntura e il massaggio hanno avuto effetti positivi sull'alleviamento dei livelli di fatigue nei pazienti lungo viventi (32-34).

### ***Terapie Nutrizionali***

Molti sopravvissuti al cancro sono affetti da problemi nutrizionali. Poiché i sintomi della CRF possono essere migliorati con una più corretta gestione del piano alimentare, è necessario effettuare una corretta analisi nutrizionale per valutare i cambiamenti di peso, l'apporto calorico ed eventuali squilibri elettrolitici. Un'appropriata istruzione focalizzata su una dieta sana ed equilibrata è essenziale per tutti i sopravvissuti al cancro. Per i sopravvissuti con particolari esigenze nutrizionali (resezione gastrica, scarso assorbimento del colon), il riferimento a uno specialista in scienze della nutrizione può essere essenziale per mantenere l'equilibrio nutrizionale.

### ***Terapia del sonno***

I disturbi del sonno sono un sintomo difficile per i *cancer survivors* perché spesso esacerbano la CRF. I fattori che contribuiscono ai disturbi del sonno sono spesso l'ansia, la depressione e il sonnello diurno, nonché gli effetti collaterali dei farmaci, le caratteristiche nutrizionali e i risvegli notturni. I sintomi di altre condizioni reversibili correlate al sonno, come l'apnea ostruttiva del sonno, possono essere rilevati durante l'anamnesi e potrebbero richiedere ulteriori valutazioni.

### ***Interventi farmacologici***

Gli interventi farmacologici maggiormente studiati per il trattamento della CRF comprendono psicostimolanti, antidepressivi, corticosteroidi e altri agenti complementari. Non vi sono tuttavia evidenze derivanti da studi clinici condotti nei *cancer survivors*,

### *Agenti psicostimolanti*

Nonostante le deboli prove a sostegno dell'efficacia degli psicostimolanti, essi rappresentano gli agenti più frequentemente prescritti nel tentativo di ridurre la CRF. Il limite importante di questa tipologia di studi risiede soprattutto nella scarsa qualità metodologica e nelle dimensioni del campione relativamente piccolo, oltre al fatto che non disponiamo di studi controllati di fase III condotti sui lungoviventi .

Gli psicostimolanti più comuni selezionati per il trattamento del CRF sono il metilfenidato e il modafinil. Il metilfenidato è uno stimolante del sistema nervoso centrale che è approvato dalla US Food and Drug Administration (FDA) per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione. È una sostanza controllata e disponibile sia in preparazioni a breve durata che a lunga durata d'azione. La dose iniziale comune per la preparazione a breve durata d'azione del metilfenidato per la gestione della CRF è 5 mg per via orale al mattino e altri 5 mg a distanza di qualche ora. Ha una breve emivita plasmatica (2 ore) con una durata di azione della durata da 3 a 6 ore (35). Tali proprietà farmacocinetiche accolgono la richiesta di una flessibilità nell'aggiustamento della dose a seconda del livello di fatica percepito dal paziente. La dose iniziale per la preparazione a lunga durata è solitamente di 18 mg assunta per via orale al mattino. La sua durata d'azione è di circa 12 ore. Il modafinil è uno stimolante del sistema nervoso centrale (non anfetaminico) approvato dalla FDA per il trattamento della narcolessia ed i disturbi ad essa correlati. Di solito, la dose iniziale di modafinil per il trattamento del CRF è di 100 mg per via orale al mattino e 100 mg a mezzogiorno. Rispetto ai risultati degli studi di metilfenidato, l'efficacia di modafinil su CRF ha mostrato correlazioni più deboli (36).

### ***Quesito 3: Nei pazienti lungo viventi con CRF di intensità moderata - grave è consigliabile un intervento farmacologico con l'utilizzo del metilfenidato?***

Degli 91 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 4 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Lo studio riportato da Qu D et al nel 2016 (36) rappresenta una revisione sistematica e una meta-analisi su 10 trials clinici sull'utilizzo di farmaci psicotropi in un totale di 1582 partecipanti trattati per fatigue cancro correlata. I criteri di inclusione prevedevano studi clinici randomizzati con l'utilizzo di metilfenidato o Modafinil versus placebo e come endpoint la misurazione della fatigue. Sono stati

identificati 177 studi dai quali sono stati selezionati 10 trial clinici rispondenti ai criteri di selezione. 7 studi riguardavano il metilfenidato e 3 il modafinil. Da una Meta-analisi di sette degli studi analizzati si ricava che il metilfenidato era superiore al placebo per il trattamento della CRF. La popolazione studiata riguardava donne affette da tumore della mammella, pazienti con neoplasia prostatica metastatica, pazienti con neoplasia del polmone non sottoposti a trattamento chemio o radioterapico, pazienti affetti da neoplasia cerebrale e pazienti affetti da neoplasia non definita con diagnosi di fatigue.

L'analisi dei tre studi che hanno valutato modafinil ha rilevato che questo farmaco non era migliore del placebo. Gli eventi avversi erano simili tra il gruppo metilfenidato e modafinil e il gruppo placebo, con prevalenza di ipertensione e tachicardia nei pazienti trattati con metilfenidato. Gli autori concludono che il trattamento della CRF con metilfenidato sembra essere efficace, mentre il modafinil non fornisce alcun beneficio. I risultati di questa analisi giustificano ulteriori studi per confermare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci psicotropi per il trattamento della CRF.

**Limiti:** il diverso dosaggio del farmaco, la durata del trattamento e il questionario utilizzato negli studi randomizzati studiati possono influenzare le conclusioni sull'efficacia. Altro limite importante dello studio è rappresentato dalla eterogeneità della popolazione studiata e del tipo di trattamento oncologico ricevuto. Inoltre, analizzando i vari studi, emerge come solo tre degli studi riportino dati positivi. Di questi, uno (50) è stato condotto su 32 pazienti affetti da cancro della prostata in fase avanzata (escludendo pazienti con depressione, aritmie, ipertensione) randomizzando a metilfenidato verso placebo: tutti i pazienti miglioravano, ma il gruppo in trattamento aveva dei risultati migliori. 6 dei pazienti in trattamento con metilfenidato hanno abbandonato lo studio per effetti indesiderati (ipertensione, tachicardia).

Un altro studio positivo (51) è stato condotto su 30 pazienti con malattia avanzata affidati alle cure palliative, documentandosi miglioramento della fatigue dopo 14 giorni di trattamento a dosaggi crescenti di metilfenidato rispetto al placebo.

**Limiti:** pochi pazienti ed appartenenti a popolazioni (neoplasia prostatica avanzata e malatti in cure palliative) non rappresentativa dei lungoviventi.

Un altro studio (37) randomizzato doppio cieco, condotto in 157 pazienti affette da cancro mammario ed ovarico e con presenza di fatigue (chemiorelata) dopo il completamento del trattamento chemioterapico è

risultato positivo per riduzione della fatigue dopo 8 settimane nel braccio in trattamento con dexametilfenidato a dosaggi crescenti (2,5 mg fino a 10 mg) in relazione all'effetto raggiunto. In questo gruppo gli effetti indesiderati sono stati significativamente più alti (mal di testa, nausea e secchezza delle fauci) rispetto al braccio di controllo con placebo (63% vs 28%) ed un alto numero di interruzioni (11% vs 1,3%).

**Limiti:** campione di studio comprendente ancora popolazione (donne affette da neoplasia della mammella o dell'ovaio con fatigue chemiorelata) non rappresentativa della popolazione lungovivente.

Infine, una metanalisi pubblicata nel 2018 (52) ha preso in considerazione 117 studi con interventi farmacologici (varie tipologie di farmaci) per la fatigue correlata al cancro ed al trapianto di midollo osseo, per un totale di 19.819 pazienti. Questo lavoro include anche gli studi analizzati nella precedente revisione e metanalisi ed aggiunge (rispetto all'uso di metilfenidato) un piccolo studio condotto su 24 pazienti (dei 128 previsti inizialmente) affetti da cancro della prostata avanzato, randomizzati a ricevere metilfenidato vs placebo. Gli autori concludono anche qui che il metilfenidato è in grado di migliorare la fatigue cancro relata, sconsigliandone però l'utilizzo routinario considerato il piccolo beneficio clinico ed il rischio di effetti indesiderati.

**Limiti:** La metanalisi include gli studi precedentemente considerati ed aggiunge, rispetto al quesito, un solo (piccolo) studio, anche questo condotto in popolazioni non rappresentative della popolazione lungovivente

**Bilancio beneficio/danno:** sebbene le evidenze cliniche siano poche, estesamente eterogenee e non rappresentative della popolazione generale, sembra apprezzarsi un vantaggio sull'utilizzo del metilfenidato rispetto al modafinil nella CRF. Rimangono considerazioni importanti in merito al dosaggio terapeutico, alla safety e alla effettiva efficacia come trattamento standard della CRF.

**In conclusione:** gli studi con esito positivo di cui sopra, così come gli altri presenti in letteratura con esito negativo, non sono stati condotti in pazienti neoplastici "lungoviventi" ma riguardano popolazioni selezionate per fatigue chemio-relata o della fase avanzata o terminale di malattia.

Ad oggi quindi non vi sono evidenze a supporto dell'indicazione all'utilizzo di psicostimolanti per trattare la fatigue nei pazienti oncologici lungoviventi.

I dati positivi segnalati in altre popolazioni di pazienti oncologici, se pure carenti di conferme, possono eventualmente essere utilizzati per considerare l'uso di psicostimolanti valutando caso per caso anche nei lungoviventi, in assenza di chiara indicazione all'utilizzo ma anche in assenza di una controindicazione assoluta

| Qualità Globale delle prove  | Raccomandazione clinica   | Forza della raccomandazione   |
|--|---|-------------------------------|
| <b>BASSA</b>   | Nei pazienti lungo viventi con CRF di intensità moderata grave per la quale sia previsto un trattamento farmacologico, l'utilizzo del metilfenidato può essere preso in considerazione (36, 37, 51, 52) | <b>Condizionata a sfavore</b> |
| <b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>  |   |                               |
| <p>Qu D, Zhang Z, Yu X, et al. Psychotropic drugs for the management of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. <i>Eur J Cancer Care</i>. 2016;25(6):970–9.</p> <p>Richard PO, Fleshner NE, Bhatt JR, et al. Phase II, randomised, double-blind, placebo-controlled trial of methylphenidate for reduction of fatigue levels in patients with prostate cancer receiving LHRH-agonist therapy. <i>BJU Int</i>. 2015;116(5):744–52.</p> <p>Bruera E, Yennurajalingam S, Palmer JL, et al. Methylphenidate and/or a nursing telephone intervention for fatigue in patients with advanced cancer: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. <i>J Clin Oncol</i>. 2013;31(19):2421–7.</p> <p>Roth AJ, Nelson C, Rosenfeld B, et al. Methylphenidate for fatigue in ambulatory men with prostate cancer. <i>Cancer</i> 2010;116(21):5102–10.</p> <p>Lower EE, Fleishman S, Cooper A, et al. Efficacy of dexamethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. <i>J Pain Symptom Manage</i>. 2009;38(5):650–62.</p> <p>D Tomlinson, P D Robinson, S Oberoi et al. Pharmacologic interventions for fatigue in cancer and transplantation: a meta-analysis <i>Curr Oncol</i>. 2018 Apr;25(2): e152-e167</p> |   |                               |

### ***Farmaci Antidepressivi***

I farmaci antidepressivi possono rappresentare un valido aiuto nella gestione della CRF quando è presente un forte stato depressivo del paziente tuttavia, non devono essere usati come trattamento primario di CRF. Gli studi controllati con placebo su pazienti con cancro durante il trattamento attivo hanno mostrato che gli antidepressivi come la paroxetina e la sertralina (38-42) non hanno avuto alcun miglioramento nei livelli di CRF. Tuttavia, la paroxetina ha mostrato un'efficacia nella gestione della CRF nei pazienti lungo

viventi con uno stato depressivo o quando la fatica si presentava come un sintomo legato allo stato depressivo del paziente.

**Limiti:** l'utilizzo dei farmaci antidepressivi rimane limitato alla loro azione come farmaco antidepressivo nell'ambito della definizione multifattoriale e soggettiva della CRF quando accompagnata da una componente depressiva importante. Non esistono prove di evidenza valide a garantire l'utilizzo della paroxetina o della sertralina come trattamento della CRF.

### ***Steroidi***

Gli studi che coinvolgono corticosteroidi per la CRF sono di solito limitati a pazienti con tumore avanzato in un contesto di cure palliative a causa della tossicità a lungo termine. In questi studi, i corticosteroidi hanno dimostrato buone prove di efficacia nella riduzione della CRF. In uno studio multicentrico, prospettico, osservazionale, 179 partecipanti con carcinoma metastatico o localmente avanzato sono stati trattati con corticosteroidi (betametasona, desametasona e prednisolone) e 86 hanno mostrato una riduzione di 2 punti o più nei punteggi di intensità della fatigue (43-44).

**Limiti:** la popolazione oggetto degli studi analizzati riguarda pazienti con malattia avanzata in terapia palliativa in un setting di cura non equiparabile al paziente lungosopravvive non in trattamento attivo con CRF.

### ***Agenti complementari***

Ginseng e guaranà sono stati studiati per il trattamento del CRF. I dati non sono conclusivi e non supportano il trattamento del CRF. I dati più significativi riguardano l'utilizzo del ginseng anche se la sua interazione con numerose classi di farmaci, inclusi warfarin, calcio-antagonisti, antiaggreganti e agenti trombolitici, ne richiede un attento monitoraggio qualora utilizzato (45-49).

Lo studio di Barton et al. Rappresenta l'evidenza più significativa sul ruolo della supplementazione con Ginseng in pazienti in trattamento attivo o lungosopravvive con diagnosi entro i due anni dall'arruolamento. I punti di forza di questo studio includono che si è trattato di uno studio randomizzato, in doppio cieco, che ha coinvolto 40 diversi siti clinici con una popolazione oncologica eterogenea e comprensiva di molteplici patologie fatta eccezione per neoplasie cerebrali compresi i linfomi con dati significativi sulla CRF. I punti di debolezza rimangono la non standardizzazione degli strumenti di misura

della fatigue ma soprattutto la limitazione importante di questo studio è che ha valutato l'uso del ginseng solo per 8 settimane e non sono conosciuti dati di sicurezza ed efficacia a lungo termine.

## Bibliografia

1. National Comprehensive Cancer Network. Cancer-Related Fatigue (Version 2.2018). Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/fatigue.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/fatigue.pdf).
2. Ripamonti CI, Antonuzzo A, Bossi P, et al. Fatigue, a major still underestimated issue. *Curr Opin Oncol*. 2018;30(4):219-25.
3. de Jong N, Candel MJ, Schouten HC, et al. Prevalence and course of fatigue in breast cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *Ann Oncol*. 2004;15(6):896-905.
4. Portenoy RK, Kornblith AB, Wong G, et al. Pain in ovarian cancer patients. Prevalence, characteristics, and associated symptoms. *Cancer* 1994;74(3):907-15.
5. Ventafridda V, De Conno F, Ripamonti C, et al. Quality-of-life assessment during a palliative care programme. *Ann Oncol*. 1990;1(6):415-20.
6. Curtis EB, Krech R, Walsh TD. Common symptoms in patients with advanced cancer. *J Palliat Care*. 1991;7(2):25-9.
7. Haghghat S, Akbari ME, Holakouei K, et al. Factors predicting fatigue in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2003;11(8):533-8.
8. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in breast cancer survivors: occurrence, correlates, and impact on quality of life. *J Clin Oncol*. 2000;18(4):743-53.
9. Minton O, Stone P. How common is fatigue in disease-free breast cancer survivors? A systematic review of the literature. *Breast Cancer Res Treat*. 2008;112(1):5-13.
10. Bower JE, Ganz PA, Desmond KA, et al. Fatigue in long-term breast carcinoma survivors: a longitudinal investigation. *Cancer* 2006;106(4):751-8.
11. Sobrero A, Puglisi F, Guglielmi A, et al. Fatigue: a main component of anemia symptomatology. *Semin Oncol*. 2001;28(2 Suppl 8):15-8.
12. Mendoza TR, Wang XS, Cleeland CS, et al. The rapid assessment of fatigue severity in cancer patients: use of the Brief Fatigue Inventory. *Cancer* 1999; 85(5):1186-96.
13. Barsevick AM, Dudley W, Beck S, et al. A randomized clinical trial of energy conservation for patients with cancer-related fatigue. *Cancer* 2004;100(6):1302-10.
14. Richardson A, Ream EK. Self-care behaviours initiated by chemotherapy patients in response to fatigue. *Int J Nurs Stud*. 1997;34(1):35-43.
15. Mustian KM, Morrow GR, Carroll JK, et al. Integrative nonpharmacologic behavioral interventions for the management of cancer-related fatigue. *Oncologist* 2007;12(Suppl 1):52-67.
16. Dimeo F, Schwartz S, Wesel N, et al. Effects of an endurance and resistance exercise program on persistent cancer-related fatigue after treatment. *Ann Oncol*. 2008;19(8):1495-9.
17. Duijts SF, Faber MM, Oldenburg HS, et al. Effectiveness of behavioral techniques and physical exercise on psychosocial functioning and health-related quality of life in breast cancer patients and survivors—a meta-analysis. *Psychooncology* 2011;20(2):115-26.
18. van der Lee ML, Garssen B. Mindfulness-based cognitive therapy reduces chronic cancer-related fatigue: a treatment study. *Psychooncology* 2012;21(3): 264-72.
19. Jacobsen PB, Donovan KA, Vadaparampil ST, et al. Systematic review and meta-analysis of psychological and activity-based interventions for cancer-related fatigue. *Health Psychol*. 2007;26(6):660-7.
20. Goedendorp MM, Gielissen MF, Verhagen CA, et al. Development of fatigue in cancer survivors: a prospective follow-up study from diagnosis into the year after treatment. *J Pain Symptom Manage*. 2013;45(2):213-22.

21. Kwekkeboom KL, Abbott-Anderson K, Cherwin C, et al. Pilot randomized controlled trial of a patient-controlled cognitive-behavioral intervention for the pain, fatigue, and sleep disturbance symptom cluster in cancer. *J Pain Symptom Manage.* 2012;44(6):810–22.
22. Montgomery GH, David D, Kangas M, et al. Randomized controlled trial of a cognitive-behavioral therapy plus hypnosis intervention to control fatigue in patients undergoing radiotherapy for breast cancer. *J Clin Oncol.* 2014;32(6): 557–63.
23. Cramp F, Byron-Daniel J. Exercise for the management of cancer-related fatigue in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(11):CD006145.
24. Bower JE. Cancer-related fatigue—mechanisms, risk factors, and treatments. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(10):597–609.
25. Kiecolt-Glaser JK, Bennett JM, Andridge R, et al. Yoga’s impact on inflammation, mood, and fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1040–9.
26. Sprod LK, Fernandez ID, Janelsins MC, et al. Effects of yoga on cancer-related fatigue and global side-effect burden in older cancer survivors. *J Geriatr Oncol.* 2015;6(1):8–14.
27. Cramer H, Rabsilber S, Lauche R, et al. Yoga and meditation for menopausal symptoms in breast cancer survivors—A randomized controlled trial. *Cancer* 2015;121(13):2175–84.
28. Bower JE, Garet D, Sternlieb B, et al. Yoga for persistent fatigue in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Cancer* 2012;118(15):3766–75.
29. Taso CJ, Lin HS, Lin WL, et al. The effect of yoga exercise on improving depression, anxiety, and fatigue in women with breast cancer: a randomized controlled trial. *J Nurs Res.* 2014;22(3):155–64.
30. Chakrabarty J, Vidyasagar M, Fernandes D, et al. Effectiveness of pranayama on cancer-related fatigue in breast cancer patients undergoing radiation therapy: a randomized controlled trial. *Int J Yoga.* 2015;8(1):47–53.
31. Chandwani KD, Perkins G, Nagendra HR, et al. Randomized, controlled trial of yoga in women with breast cancer undergoing radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2014;32(10):1058–65.
32. Balk J, Day R, Rosenzweig M, et al. Pilot, randomized, modified, double-blind, placebo-controlled trial of acupuncture for cancer-related fatigue. *J Soc Integr Oncol.* 2009;7(1):4–11.
33. Vickers AJ, Straus DJ, Fearon B, et al. Acupuncture for postchemotherapy fatigue: a phase II study. *J Clin Oncol.* 2004;22(9):1731–5.
34. Molassiotis A, Sylt P, Diggins H. The management of cancer-related fatigue after chemotherapy with acupuncture and acupressure: a randomised controlled trial. *Complement Ther Med.* 2007;15(4):228–37.
35. Faraj BA, Israili ZH, Perel JM, et al. Metabolism and disposition of methylphenidate-14C: studies in man and animals. *J Pharmacol Exp Ther.* 1974;191(3):535–47.
36. Qu D, Zhang Z, Yu X, et al. Psychotropic drugs for the management of cancer-related fatigue: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer Care.* 2016;25(6):970–9.
37. Lower EE, Fleishman S, Cooper A, et al. Efficacy of dexmethylphenidate for the treatment of fatigue after cancer chemotherapy: a randomized clinical trial. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(5):650–62.
38. Morrow GR, Hickok JT, Roscoe JA, et al. Differential effects of paroxetine on fatigue and depression: a randomized, double-blind trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *J Clin Oncol.* 2003;21(24):4635–41.
39. Breitbart W, Alici Y. Pharmacologic treatment options for cancer-related fatigue: current state of clinical research. *Clin J Oncol Nurs.* 2008;12(5 Suppl):27–36.
40. Palesh OG, Mustian KM, Peppone LJ, et al. Impact of paroxetine on sleep problems in 426 cancer patients receiving chemotherapy: a trial from the University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program. *Sleep Med.* 2012;13(9):1184–90.
41. Stockler MR, O’Connell R, Nowak AK, et al. Effect of sertraline on symptoms and survival in patients with advanced cancer, but without major depression: a placebo-controlled double-blind randomised trial. *Lancet Oncol.* 2007;8(7): 603–12.
42. Roscoe JA, Morrow GR, Hickok JT, et al. Effect of paroxetine hydrochloride (Paxil) on fatigue and depression in breast cancer patients receiving chemotherapy. *Breast Cancer Res Treat.* 2005;89(3):243–9.

43. Peuckmann V, Elsner F, Krumm N, et al. Pharmacological treatments for fatigue associated with palliative care. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(11):CD006788.
44. Matsuo N, Morita T, Matsuda Y, et al. Predictors of responses to corticosteroids for cancer-related fatigue in advanced cancer patients: a multicenter, prospective, observational study. *J Pain Symptom Manage.* 2016;52(1):64–72.
45. Finnegan-John J, Molassiotis A, Richardson A, et al. A systematic review of complementary and alternative medicine interventions for the management of cancer-related fatigue. *Integr Cancer Ther.* 2013;12(4):276–90.
46. Barton DL, Liu H, Dakhil SR, et al. Wisconsin Ginseng (*Panax quinquefolius*) to improve cancer-related fatigue: a randomized, double-blind trial, N07C2. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(16):1230–8.
47. de Oliveira Campos MP, Riechelmann R, Martins LC, et al. Guarana (*Paullinia cupana*) improves fatigue in breast cancer patients undergoing systemic chemotherapy. *J Altern Complement Med.* 2011;17(6):505–12.
48. Campos MP, Hassan BJ, Riechelmann R, et al. Cancer-related fatigue: a review. *Rev Assoc Med Bras. (1992)* 2011;57(2):211–9.
49. del Giglio AB, Cubero Dde I, Lerner TG, et al. Purified dry extract of *Paullinia cupana* (guarana) (PC-18) for chemotherapy-related fatigue in patients with solid tumors: an early discontinuation study. *J Diet Suppl* 2013;10(4):325–34.
50. Roth A.J., Nelson C., Rosenfeld B., et al. Methylphenidate for fatigue in ambulatory men with prostate cancer. 2010 - *Cancer* 116, 5102–5110.
51. Kerr CK, Drake J, Milch RA, et al. Effects of methylphenidate on fatigue and depression: a randomized, double-blind, placebocontrolled trial. *J Pain Symptom Manage* 2012; 43: 68-77.
52. D Tomlinson , P D Robinson , S Oberoi et al. Pharmacologic interventions for fatigue in cancer and transplantation: a meta-analysis *Curr Oncol.* 2018 Apr;25(2): e152-e167

### 3 Nutrizione e tumori

**Quesito 4:** *Nei pazienti lungoviventi, poiché l'obesità rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza dei tumori, può essere raccomandato il controllo del peso corporeo attraverso la riduzione del consumo di alimenti ad alta densità energetica?*

Dei 1738 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 3 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

La ricerca su nutrizione e malattie oncologiche si è notevolmente sviluppata negli ultimi decenni, stimolata inizialmente da studi epidemiologici che mostravano differenze nell'incidenza di tumori in popolazioni con diverse abitudini alimentari (1). Sebbene l'attività pro o antitumorale di svariati componenti della dieta sia stata testata e in molti casi dimostrata da ricerche di base e in studi sperimentali sugli animali, gli studi osservazionali, in particolare gli studi di coorte non sempre sono riusciti a confermare nell'uomo il potere pro- o anticancro di componenti della dieta.

Per poter trarre conclusioni e raccomandazioni basate sull'evidenza dalle migliaia di studi su dieta e cancro è stato necessario condurre una revisione sistematica con criteri standardizzati ed un protocollo rigoroso. Nel 2007 il Fondo Mondiale per la Ricerca sul Cancro (World Cancer Research Fund, WCRF) ha pubblicato un'opera imponente di revisione di tutti gli studi scientifici sul rapporto fra alimentazione e tumori allo scopo di diffondere raccomandazioni, in termini di prevenzione primaria e secondaria, basate su solide evidenze scientifiche. Tale documento è stato periodicamente aggiornato e la versione più recente (Continuous Update Project, 2018) rappresenta la fonte più autorevole sull'associazione tra dieta e cancro. Le conclusioni di questo report sono state tratte sulla base di una serie di meta-analisi e revisioni sistematiche della letteratura ad oggi disponibili sull'argomento (2).

Questo documento rappresenta il più autorevole e completo riferimento sul tema nutrizione e cancro, nonché la base per le raccomandazioni che vengono proposte nel presente capitolo.

Sono stati presi in considerazione tutti i diversi tipi di studi epidemiologici (da quelli descrittivi a quelli prospettici), dando particolare peso ai risultati confermati da studi condotti con metodologie diverse e replicati in popolazioni diverse. Sono stati stabiliti dei criteri precisi per l'attribuzione del livello di

evidenza: il tipo di studio (con il peso più rilevante attribuito agli studi prospettici), la mancata o ridotta eterogeneità tra studi, la loro buona qualità, l'esistenza di una relazione dose-risposta e, infine, la plausibilità biologica dell'associazione. Le evidenze sono state quindi classificate in quattro livelli: "convincenti", "probabili", "limitate" e "improbabili". Solo le evidenze convincenti e probabili sono state alla base delle raccomandazioni.

Da questa revisione è emerso che l'obesità rappresenta il principale fattore di rischio per l'insorgenza di tumori e il controllo del peso corporeo è la principale raccomandazione per la prevenzione oncologica in questo ambito.

Il peso corporeo rappresenta l'espressione tangibile del "bilancio energetico" tra entrate ed uscite caloriche. Se si introduce più energia di quanta se ne consuma, l'eccesso si accumula nel corpo sotto forma di grasso, determinando un aumento di peso oltre la norma. Diversi studi sperimentali hanno messo in evidenza come la restrizione calorica sia in grado di inibire il processo di cancerogenesi attraverso vari meccanismi prevalentemente legati ad alterazioni metaboliche (3-4).

Sulla base dei report del WCRF e dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro di Lione (IARC), vi è sufficiente evidenza scientifica per affermare che il sovrappeso e l'obesità sono associati ad un aumentato rischio di sviluppare tumori del colon-retto, endometrio, rene, esofago (adenocarcinoma), mammella in menopausa, fegato, colecisti, stomaco (cardias), pancreas, ovaio, tiroide (2,5,6).

In Europa è stato stimato che circa il 3.2 % dei tumori negli uomini e l'8.6% nelle donne sarebbero attribuibili al peso in eccesso (7). Il WCRF ha fatto una stima di prevedibilità per le sedi tumorali associate con un livello di evidenza convincente e probabile al sovrappeso (8). In Inghilterra è stato stimato che il 17% (ma con un intervallo dal 4 al 38%) di questi tumori sarebbero prevenibili attraverso il controllo del peso corporeo; prendendo in considerazione tutti i tumori e non solo quelli collegati al sovrappeso, il rischio attribuibile scende al 5.5 % (4.1 negli uomini e 6.9 % nelle donne) (9).

Il controllo del peso corporeo può essere raggiunto sia attraverso l'aumento dell'attività fisica, sia attraverso la riduzione del consumo di alimenti ad alta densità energetica.

Una quota crescente di evidenze scientifiche indica che abbassando la densità energetica (cioè la quantità di energia per peso dell'alimento) della dieta si può ridurre l'introito energetico (10). Le diete ad alta

densità calorica contengono inoltre poche fibre e sono ricche in grassi, carboidrati raffinati e zuccheri aggiunti.

In estrema sintesi, le raccomandazioni del WCRF pongono l'accento sui seguenti consigli alimentari:

- basare l'alimentazione su alimenti vegetali (ortaggi, frutta, legumi e cereali integrali); 400 g al giorno, 30 g di fibre
- limitare il consumo di i) cibi processati ricchi di grassi, amidi e zuccheri ("fast foods"); ii) carne rossa cotta (bovina, suina, ovina, caprina, ecc.) a quantità non superiori a 350-500 g la settimana e di carne conservata (salumi, insaccati, affettati); iii) alcolici e di bevande zuccherate. Sul tema bevande zuccherate un recente studio prospettico francese (11) che ha coinvolto oltre 100.000 soggetti ha evidenziato che il consumo di succo di frutta al 100% era associato a un incremento del rischio di sviluppare tumori, in particolare della mammella, mentre l'associazione con bevande zuccherate artificialmente e rischio di neoplasia non è stata dimostrata.

Il fabbisogno nutrizionale deve essere ottenuto solo con la dieta e non attraverso supplementi (2), inclusi micronutrienti a dosi elevate, che non hanno un impatto sulla prevenzione dei tumori e in alcuni casi possono avere un effetto dannoso (il beta carotene ad alte dosi aumenta il rischio di tumore polmonare nei fumatori).

Per quanto riguarda i pazienti lungoviventi, le evidenze scientifiche (il documento WCRF resta anche in questo caso la fonte più autorevole (12) sull'impatto di dieta, peso e nutrizione nella prevenzione oncologica e sul rischio di recidiva sono più limitate. La quantità e qualità della ricerca in questo ambito, diversamente da quanto riportato per la prevenzione primaria, sono spesso insufficienti per formulare conclusioni definitive.

Nell'ambito dei tumori solidi gli studi più numerosi riguardano soggetti lungoviventi con carcinoma della mammella ma anche in questa patologia non ci sono risposte definitive (questo come per altri tumori solidi è in parte legato all'eterogeneità della malattia e dei trattamenti effettuati) su nutrizione e rischio oncologico (13). Alcuni dati suggeriscono che elevati gradi di obesità sono predittori di outcome negativi per le pazienti lungoviventi con cancro al seno. L'esatta causa non è chiara; l'infiammazione cronica associata all'obesità potrebbe influenzare e aumentare la progressione di malattia e l'impatto del

sovrappeso e dell'obesità sul rischio di patologie croniche come il diabete o le malattie cardiovascolari potrebbe contribuire a ridurre la sopravvivenza nei pazienti oncologici. C'è anche evidenza sul fatto che le donne sovrappeso o obese mostrano alcune similari caratteristiche oncologiche (dimensione, stadio) che potrebbero influenzare di per sé la prognosi.

Le ricerche prospettiche e studi clinici randomizzati sul ruolo di dieta, nutrizione e attività fisica nelle persone lungoviventi con e oltre il cancro hanno tipicamente una breve durata, piccole dimensioni e si focalizzano su specifici argomenti alimentari o su ampie popolazioni che non rappresentano l'esperienza "real life". L'evidenza su effetti avversi o benefici per specifici nutrienti è, anche per questo motivo, limitata. L'attività fisica e nello specifico diverse tipologie di esercizio (inclusa l'attività aerobica e la camminata) dopo o in corso di trattamenti oncologici cronici è stata proposta nei pazienti lungoviventi con effetti benefici che, probabilmente anche attraverso l'abbassamento dell'indice di massa corporea, migliorano la "fatigue", i sintomi, le tossicità da terapia (ad es. la terapia ormonale adiuvante nella donna con tumore mammario), con impatto positivo sulla qualità di vita ma non chiaramente documentata sulla sopravvivenza "tumore-specifica".

Attualmente non è pertanto possibile concludere che interventi dietetici anche allo scopo di ridurre l'adiposità corporea potrebbero necessariamente migliorare la sopravvivenza nei lungoviventi con tumore al seno. Inoltre, sono state evidenziate associazioni fra essere sovrappeso alla diagnosi ed una più lunga sopravvivenza in pazienti con alcuni tipi di cancro (colon e polmone); i pazienti che sono sovrappeso potrebbero avere sufficiente massa magra per ottenere una resilienza contro gli effetti metabolici del cancro e del suo trattamento.

Il WCRF suggerisce, dopo la fase di trattamento attivo o in corso di terapia cronica (ad es. terapia ormonale per carcinoma mammario), di seguire le raccomandazioni per la prevenzione primaria (2,12): controllo del peso corporeo, seguendo un'alimentazione anche consigliata da un adeguato counselling nutrizionale, ed essere fisicamente attivi.

Tali raccomandazioni possono avere un impatto favorevole anche sul rischio di patologie non oncologiche, ad es. le malattie cardiovascolari. In situazioni cliniche specifiche, ad es. in pazienti con

patologie dismetaboliche, in soggetti gastrectomizzati o in donne in gravidanza, il WCRF sottolinea che è necessario il supporto da parte di personale sanitario specializzato.

### Limiti degli studi su alimentazione e cancro

1. Una limitazione degli studi riguardanti la nutrizione è la frequente impossibilità di distinguere tra perdita di peso potenzialmente favorevole da un punto di vista clinico/prognostico, ossia quella di tessuto adiposo in eccesso, e sfavorevole, ossia di muscolo. La sarcopenia è una complicazione infatti frequente e associata ad outcome negativi di malattia, così un apparente effetto protettivo del sovrappeso potrebbe in realtà celare una condizione sfavorevole di rischio aumentato, in presenza di una deplezione della massa muscolare.

2. Se ci soffermiamo sulle evidenze tra singoli alimenti e tumori, ci rendiamo conto che quelle solide sono limitate. Una possibile spiegazione potrebbe risiedere nel fatto che i singoli alimenti, benché possano esercitare un documentato ruolo protettivo o sfavorevole, non vengono tuttavia mai consumati da soli, ma sempre all'interno di un pasto e in generale insieme ad altri alimenti". Ed è per questo motivo che negli ultimi anni ci si sta orientando verso un approccio scientifico più olistico, con lo studio dei pattern alimentari (ad esempio la dieta mediterranea, dieta Dash o Healthy Eating pattern) che consente di catturare informazioni complessive sul modo di mangiare, ma anche di indicatori globali (ad esempio Healthy Lifestyle pattern o aderenza alle raccomandazioni del WCRF) che prendono in considerazione oltre alla dieta, altri fattori legati allo stile di vita che possono agire sul rischio di tumore (es. abitudine al fumo, attività fisica, peso).

| Qualità globale delle prove             | Raccomandazione clinica  | Forza della raccomandazione |
|---|--|-----------------------------|
| ALTA                                    | Nei pazienti lungoviventi, il controllo del peso corporeo attraverso la riduzione del consumo di alimenti ad alta densità energetica può essere preso in considerazione (2.6,12) | Condizionata a favore       |
| <b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b> |  |                             |

Va sottolineato che le raccomandazioni sulla nutrizione del paziente oncologico mettono in guardia sulle diete ipocaloriche (ad es. macrobiotiche o del digiuno) in soggetti in terapia attiva per patologia oncologica poiché possono compromettere l'intake proteico causando una perdita di massa magra, condizione associata a incremento della morbidità e mortalità (14-15). Inoltre, è sempre consigliata una valutazione nutrizionale da parte di personale sanitario specializzato in tutti i pazienti oncologici alla diagnosi e in corso di trattamento (16).

I pazienti lungoviventi sono un target ideale per promuovere interventi per applicare stili di vita salutari, specialmente attraverso un approccio multi-comportamentale, includendo modificazioni dietetiche. L'informazione e la conoscenza sulla nutrizione e il controllo de peso dovrebbero essere basate sull'evidenza scientifica e fornite tempestivamente. Tuttavia, come illustrato precedentemente, ci sono limiti dovuti all'eterogeneità della popolazione così come la varietà di numerosi fattori confondenti (tipo di cancro, stadio e trattamenti associati) (17).

La ricerca in quest'area è ancora in fase molto iniziale. Interventi futuri caratterizzati da trials sono fortemente richiesti per identificare le effettive migliori strategie nutrizionali con lo scopo di trovare predittori molecolari e metabolici importanti per personalizzare i regimi di perdita di peso per i singoli pazienti in termini di dose e distribuzione ottimale dei macronutrienti. In questo modo recuperare/mantenere l'ottimale stato nutrizionale nonché l'ideale composizione corporea e la migliore qualità di vita per i pazienti lungoviventi affetti da diverse tipologie di cancro.

Una ricerca ben progettata su tutto lo spettro richiede un'ampia rappresentazione per tipo di cancro, età, sesso e razza/etnia, oltre a dimensioni campionarie sufficienti per condurre analisi per sottogruppi. Idealmente, gli interventi devono essere progettati con l'input degli oncologi, dietisti, esperti in riabilitazione e personal trainer certificati, psico-oncologi, statistici e i pazienti stessi lungoviventi (18).

## Bibliografia

1. Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer*. 1975;15:617-31.
2. World Cancer Research Found (WCRF). Diet, nutrition and physical activity and cancer: a global perspective. Continuous Update Project, Third Expert Report. Available from: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Cancer-Prevention-Recommendations-2018.pdf>; <https://www.wcrf.org/dietandcancer/recommendations/during-after-cancer>
3. Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, et al. Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annu Rev Med*. 2003;54:131-52.
4. Anderson AS, Key TJ, Norat T, et al. European code against cancer 4th edition: Obesity, body fatness and cancer. *Cancer Epidemiol*. 2015;39(Suppl 1):S34-45.
5. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev*. 2002;11(Suppl 2):S94-100.
6. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body fatness and cancer viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375:794-8.
7. Renehan AG, Soerjomataram I, Leitzmann MF. Interpreting the epidemiological evidence linking obesity and cancer: A framework for population-attributable risk estimations in Europe. *Eur J Cancer* 2010;46:2581-92.
8. American Institute for Cancer Research. Body fatness & weight gain. 2016. Available from: <https://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/link-between-lifestyle-cancer-risk/cancers-linked-being-overweight-or>.
9. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011;105(Suppl 2):S77-81.
10. Rolls BJ. The relationship between dietary energy density and energy intake. *Physiol Behav*. 2009;97:609-15.
11. Chazelas E, Srouf B, Desmetz E, et al. Sugary drink consumption and risk of cancer: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ*. 2019;366(1):2408.
12. American Instituto for Cancer Research. Survivors of breast and other cancers. 2018. Available from: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Cancer-Survivors.pdf>
13. American Instituto for Cancer Research. Breast cancer. 2012. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/breast-cancer>.
14. Caccialanza R, Goldwasser F, Marschal O, Ottery F, et al. Unmet needs in clinical nutrition in oncology: a multinational analysis of real-world evidence. *Ther Adv Med Oncol*. 2020 doi: 10.1177/1758835919899852
15. Caccialanza R, Aprile G, Cereda E, Pedrazzoli P. Fasting in oncology: a word of caution. *Nat Rev Cancer*. 2019;19:177.
16. Caccialanza R, Pedrazzoli P, Cereda E, et al. Nutritional support in cancer patients: a position paper from the Italian Society of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Society of Artificial Nutrition and Metabolism (SINPE). *J Cancer* 2016;7:131-5.
17. Rosti G, Romano F, Secondino S, et al. The Role of Nutritional Support in Cured/Chronic Patients. *Nutrients*. 2020;12:3167. doi: 10.3390/nu12103167
18. Demark-Wahnefried, Schmitz K, Alfano C, et al. Weight management and physical activity throughout the cancer care continuum. *CA Cancer J Clin*. 2018;68:64–89.

## 4 Attività Fisica

### 4.1 Definizioni e classificazioni

Si intende per attività fisica qualsiasi contrazione dei muscoli scheletrici che provoca un incremento del dispendio energetico oltre i livelli basali. L'esercizio è parte dell'attività fisica, è pianificato, ripetitivo e strutturato, indirizzato a mantenere o migliorare il fisico (1).

Nelle attività dinamiche il gesto tecnico è ripetitivo e la forza muscolare impiegata generalmente non è elevata: sono attività "aerobiche" nelle quali i muscoli utilizzano in prevalenza l'energia liberata dai lipidi, se lievi-moderate, o dai carboidrati, se di intensità superiori. In esse vi è un aumento della frequenza cardiaca proporzionale allo sforzo ed una prevalente vasodilatazione periferica, con modesto o nessun aumento della pressione arteriosa media: il miocardio aumenta il suo consumo di ossigeno in misura proporzionale all'aumento della portata cardiaca. Si suddividono in attività di tipo dinamico ad impegno cardiocircolatorio costante, caratterizzate da gesti semplici (come camminare, marciare, pedalare) o ad impegno cardiocircolatorio intermittente, che prevedono gesti più complessi e tecnica adeguata (ad esempio tennis, calcio). Nelle attività statiche o di potenza, "anaerobiche", i muscoli utilizzano la fosfocreatina e solo in parte i carboidrati, tramite la glicolisi anaerobica con produzione di acido lattico. La risposta cardiocircolatoria è caratterizzata da un'elevazione della pressione arteriosa media dovuta all'aumento delle resistenze vascolari periferiche (sollevamento pesi, body-building) (2). Nei paesi anglosassoni le attività di potenza altrimenti definibili come "lavoro contro resistenza" sono gli esercizi di "resistance". Questo potrebbe confondere con gli esercizi di resistenza intesa come lavoro aerobico di lunga durata di resistenza alla fatica (es. maratona) che corrispondono agli esercizi di "endurance" degli anglosassoni.

Le componenti dell'attività fisica sono l'intensità, la durata e la frequenza. L'impegno cardiocircolatorio dipende dall'intensità dello sforzo a sua volta proporzionale alle richieste metaboliche dei muscoli impegnati. L'intensità metabolica viene espressa in MET: 1 MET (o equivalente metabolico) è pari all'ossigeno consumato ( $VO_2$ ) da un uomo in condizioni di riposo nell'unità di tempo ed è stato stimato pari a 3,5 ml di  $O_2$  per Kg per min. Moltiplicando i METs per la durata dell'attività fisica (h) per il peso corporeo (Kg) si ottiene il dispendio energetico in Kilocalorie (Kcal). I principali tipi di attività fisica

fanno riferimento a specifici domini: occupazionale (correlata al lavoro ed eseguita nella giornata lavorativa di circa 8 ore), domestica, di trasferimento (camminare, andare in bicicletta) e ricreazionale nel tempo libero (3). L'intensità "assoluta" è espressa in METs in funzione della quale le attività fisiche vengono classificate in:

- **sedentarie 1.0-1.5 METs:** es. usare il computer seduti, guardare la televisione, guidare la macchina
- **lievi da 1.6 a 2.9 METs:** es. stirare, cucinare, camminare lentamente
- **moderate da 3.0 a 5.9 METs:** es. spazzare, curare il giardino, camminare a 5-6 Km/h, ballare, nuoto ricreativo, pallavolo non agonistico, ciclismo in pianura a 16-19 km/h
- **intense oltre i 6.0 METs:** es. scavare, lavorare la terra, camminare a velocità superiore a 7 km/h o in salita, jogging, sci di fondo, tennis, nuoto agonistico, calcio.

Le società scientifiche consigliano per l'adulto almeno 150 min. di attività fisica di intensità moderata o 75 min. vigorosa ogni settimana (600 MET min/sett), preferibilmente in più sedute settimanali, o una combinazione equivalente di entrambe, e di limitare la sedentarietà. La 2a edizione delle linee guida sull'attività fisica per gli Americani (PAG 2018) recepisce le più recenti raccomandazioni del WHO (4) e propone all'adulto almeno 150-300 min. di attività fisica di intensità moderata o da 75 a 150 min. vigorosa ogni settimana. Per il bambino e l'adolescente almeno 1 ora di attività fisica moderata o intensa ogni giorno, con almeno tre giorni di attività intensa alla settimana (5).

## **4.2 Misurazione dell'attività fisica: metodi soggettivi e metodi oggettivi**

I metodi soggettivi sono semplici, economici, di facile esecuzione ed adatti a rilevare l'attività fisica nella popolazione (ad es.: negli studi epidemiologici): sono questionari (Physical Activity Questionnaire o PAQ) compilati autonomamente o con operatori, interviste telefoniche, diari e registri (6-8). Sono però soggetti ad errori di misurazione e di interpretazione (9). I metodi oggettivi (contapassi o accelerometri, osservazione diretta, misurazione dei parametri fisiologici) forniscono misurazioni accurate dell'attività fisica, ma sono costosi e non possono essere utilizzati su larga scala e per lunghi periodi. La misurazione

con le nuove tecnologie (smart-phones, tecnologia GPS) è molto interessante ma ancora poco utilizzata nella ricerca clinica (3).

### 4.3 Meccanismi biologici e molecolari

I meccanismi più spesso studiati in relazione all'attività fisica e alla prognosi del cancro includono: i cambiamenti nel grasso corporeo e viscerale, l'alterazione di parametri metabolici (insulina, glucosio, IGF), lo stress ossidativo, le adipochine (leptina, adiponectina) e gli ormoni sessuali, l'infiammazione cronica di basso grado e la compromissione del sistema immunitario (10). A questi si possono associare i benefici effetti dell'attività fisica sulla prevenzione ed evoluzione delle malattie cardio-metaboliche e degenerative, e sulla prevenzione di una seconda neoplasia. Oltre a contrastare la cachessia e la sarcopenia (11). Nella Tabella 1 sono riportate le molecole implicate nel processo oncogenetico, le classi di appartenenza e l'effetto dell'attività fisica su tali molecole (12).

**Tabella 3. Variazioni biochimiche correlate all'attività fisica**

| Categoria dell'effettore                                    | Effettore molecolare o gene                      | Effetto dell'esercizio sull'effettore  |
|---|--|--|
| Regolatori della crescita cellulare                         | IGF 1<br>IGFBP3                                  | Diminuisce il livello<br>Aumenta   |
| Proteine implicate nel "DNA repair"                         | BRCA1<br>BRCA2                                   | Aumenta l'espressione<br>Aumenta l'espressione   |
| Coattivatori del recettore per gli androgeni                | Oncogeni RAS                                     | Inibisce l'attività  |
| Regolatori dell'apoptosi e dell'arresto del ciclo cellulare | P53<br>Heat shock proteins                       | Aumenta l'attività<br>Aumenta l'attività   |
| Ormoni  | Estrogeni<br>Testosterone<br>VIP<br>Leptina      | Riduce l'attività<br>Aumento transitorio poi calo<br>Aumento transitorio poi calo<br>Riduce l'attività |
| Sistema immunitario   | NK<br>Granulociti                                | Aumenta l'attività<br>Aumenta l'attività   |
| Infiammazione   | PCR, IL6, TNF $\alpha$<br>Prostaglandine<br>COX2 | Riduce l'attività<br>Riduce l'attività<br>Riduce l'attività  |
| "Stress" ossidativo e "pathways" antiossidanti              | Glutazione, catalasi<br>superossido dismutasi    | Aumenta l'attività<br>Aumenta l'attività   |

Dopo la diagnosi di neoplasia si assiste ad un calo significativo dell'attività fisica, che persiste anche dopo il completamento del trattamento primario ed oltre (13-14). Inoltre, almeno il 50% dei pazienti lungoviventi, soffre degli effetti collaterali psicosociali e fisici dei trattamenti antitumorali (chirurgia e/o radioterapia e/o chemioterapia); ed è stato calcolato che il 16% di tutti i tumori sia rappresentato da

“secondi” tumori (15). Queste condizioni esitano in un peggioramento della qualità della vita ed in un aumento del rischio di morte (16).

**Quesito 5: *Va consigliata una regolare attività fisica ai pazienti lungoviventi?***

Dei 1738 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 19 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Vanno valutati più aspetti, in generale e nei singoli istotipi, quando sia disponibile la documentazione adeguata:

1. l'esercizio può influire su mortalità complessiva, mortalità cancro-specifica e ripresa di malattia?
2. l'esercizio può migliorare i domini della QoL nel paziente lungovivente?
3. l'esercizio può migliorare la forma fisica e ridurre il rischio delle sequele da trattamento nei pazienti lungoviventi?
4. l'esercizio è sicuro e ben accetto nei pazienti lungoviventi?

**Analisi punto 1.**

La meta-analisi di Wang e coll pubblicata in Ottobre 2019 (17) ha indagato l'effetto dell'attività fisica (AF) post-diagnosi, sia totale sia di basso livello, sulla mortalità dei sopravvissuti al cancro con lungo “follow-up”: sono stati inclusi 9 studi definiti di elevata qualità sulla base della Newcastle-Ottawa scale (18), 8 di coorte e 1 caso-controllo. Complessivamente 21.811 partecipanti con pregressa diagnosi oncologica (mammella, colon, stomaco, ovaio, prostata, etc.) e “follow-up” da 2.5 a 11.9 anni, sono stati intervistati tramite questionari in merito al livello di AF eseguita dopo la diagnosi di cancro. La maggior parte degli studi definivano livelli elevati di AF se superiori a 9 MET h/sett. o a 150 min/sett. I risultati evidenziano che l'AF post-diagnosi (non importa se di livello basso o elevato) è associata ad una riduzione significativa del rischio di mortalità generale nei sopravvissuti al cancro (HR 0.66 95%IC 0.58-0.73) e suggeriscono che anche i livelli più bassi di AF possono essere efficaci nel ridurre la mortalità (HR 0.60 95%IC 0.50-0.69) rispetto all'inattività.

**Limiti:** misurazione soggettiva dell'AF, non confrontati livelli di AF elevati vs bassi, non valutata l'influenza di altri fattori come sesso, età e razza.

Nel 2019 è stata pubblicata dalla dr.ssa *Friedenreich e coll.* (19), una revisione sistematica e meta-analisi sull'AF e la mortalità nei sopravvissuti al cancro con obiettivo primario l'associazione tra AF pre- e post-diagnosi e mortalità generale, cancro-specifica e per malattia cardiovascolare per tutte le neoplasie e per istotipo. Erano previsti anche "subgroup analysis" sulla base delle caratteristiche della popolazione e dei domini dell'AF (totale, ricreativa, occupazionale, etc) e lo studio della dose ottimale di AF. Sono stati inclusi 136 studi quasi tutti di elevata qualità (18), di questi 48 indagavano l'AF post-diagnosi. Livelli più elevati vs più bassi di AF pre- e post-diagnosi totale o ricreativa si associano ad una riduzione del rischio di morte per tutte le neoplasie valutate complessivamente (mortalità cancro-specifica rispettivamente HR 0.82 95%IC 0.79-0.86 e HR 0.63 95%IC 0.53-0.75). Livelli elevati di AF post-diagnosi si sono dimostrati protettivi per quello che riguarda la mortalità cancro-specifica nel tumore della mammella, del colon-retto e della prostata, e la mortalità generale nel tumore della mammella, del colon-retto, della prostata, del rene, del polmone, dello stomaco, nei tumori ginecologici e dell'infanzia e nei gliomi. In nessun istotipo, comunque, elevati livelli di AF hanno provocato incrementi significativi della mortalità. Nel caso del tumore della mammella e del colon, l'AF post-diagnosi è correlata ad una maggiore riduzione del rischio di mortalità cancro-specifica e per tutte le cause (HR=0.58-0.63) rispetto all'AF pre-diagnosi (HR=0.80-0.86). Il rischio di mortalità cardiovascolare è risultato complessivamente ridotto (HR 0.60 95%IC 0.50-0.73), valutando insieme (per esiguità di studi disponibili) l'AF pre- e post-diagnosi. Per quello che riguarda l'analisi dei sottogruppi, i benefici dell'AF sono indipendenti dal sesso, dallo stato menopausale e dal BMI, anche se vi sono indizi che i vantaggi dell'AF post-diagnosi sulla mortalità generale siano maggiori negli individui con BMI <25 kg/m<sup>2</sup> (HR= 0.49-0.57). Solo per il tumore mammario, è stato possibile condurre l'analisi dose-risposta: vi è evidenza di una associazione non lineare tra AF post-diagnostica e riduzione della mortalità generale e cancro specifica. L'effetto è maggiore per la mortalità generale: 5, 10, 20 e 30 MET h/settimana correlano con una riduzione del rischio rispettivamente del 22%, 43%, 59% e 69%. In entrambi i casi, la differenza in riduzione del rischio persiste ma è meno pronunciata quando la dose di AF è  $\geq$  10-15 MET h/sett., pari a 150-225 min/sett. di AF di intensità moderata.

**Limiti:** studi eterogenei (inconsistency), la maggior parte dedicata al tumore della mammella e del colon.

Risultati analoghi anche nella meta-analisi di *Schmid e Leitzmann* pubblicata su *Annals of Oncology* nel 2014 (20) dedicata a AF pre- e post-diagnosi e mortalità nel tumore della mammella e del colon (49.095 pazienti), che evidenzia una relazione inversa tra AF e mortalità generale e cancro-specifica, più evidente per l'AF post-diagnosi (Tab. II). Venne anche calcolata la relazione dose-risposta in entrambe le neoplasie: nella mammella ogni 5, 10, o 15 MET h/sett. di aumento dell'attività fisica è associato ad una riduzione del rischio di mortalità generale rispettivamente del 13% (95% IC=6–20%), del 24% (95% IC=11–36%), e del 34% (95% IC=16–38%) e ad una riduzione del rischio di mortalità cancro-specifica del 6% (95% IC=3–8%), dell'11% (95% IC=6–15%) e del 16% (95% IC=9–22%) rispettivamente, e nel colon-retto, ogni 5, 10, o 15 MET h/sett. di aumento dell'AF è associato ad una riduzione del rischio di mortalità generale rispettivamente del 15% (95% IC=10–19%), del 28% (95% IC=20–35%), e del 38% (95% IC=28–47%). Inoltre i pazienti che hanno aumentato il livello di AF da prima a dopo la diagnosi di neoplasia mostrano una riduzione del rischio di mortalità generale (RR 0.61 95% IC=0.46–0.80).

**Limiti:** studi eterogenei (inconsistency), misurazione soggettiva dell'AF.

La relazione dose-risposta tra AF e mortalità per cancro è stata oggetto della meta-analisi di *Li e coll* (2016): 71 studi prospettici di coorte, di cui 35 condotti in sopravvissuti al cancro di diversi istotipi (21). Si conferma la maggiore efficacia dell'AF post-diagnosi sulla riduzione della mortalità nei sopravvissuti al cancro rispetto all'attività fisica pre-diagnosi, con effetto persistente nel tempo (anche dopo 10 anni di osservazione). Anche la correlazione inversa non lineare tra gli effetti dell'AF e la mortalità per cancro si ripresenta: 5, 10, 15, 30 e 50 MET-h/sett. correlano alla riduzione del rischio mortalità per cancro del 18%, 25%, 27% 30% e 35% rispettivamente. Sono disponibili revisioni sistematiche e meta-analisi dedicate alla neoplasia della mammella, del colon-retto e della prostata. Tra questi i lavori di *Ibrahim e coll* (2011), di *Lahart e coll* (2015), della *dr.ssa Spei e coll* (2019), di *Qui e coll*. (2020) e di *Peisch e coll* (2017) (22, 23, 24, 25, 26): i risultati sono coerenti con le meta-analisi sovra descritte per esteso. In Tab II sono riassunte le evidenze tra AF e mortalità: il grado di evidenza (quando disponibile) è quello riportato nella revisione sistematica del comitato consultivo delle linee guida sull'AF (*McTiernan e coll* 2019) (27).

**Limiti:** studi eterogenei (inconsistency), misurazione soggettiva dell'AF in parecchi studi, non sempre ben definite le condizioni dei pazienti oncologici, tra cui alcuni in trattamento (indirectness).

Il rischio di recidiva di malattia oltre al rischio di morte cancro-specifica nel tumore del colon, mammella e prostata è stato oggetto della revisione pubblicata nel 2016 dalla dr.ssa *Friedenreich e coll.* (28): 26 studi prospettici di coorte sull'AF post-diagnosi per complessivi 38.560 casi (di cui 17.666 mammella, 9.698 colon-retto, 8.158 prostata e 3.038 differenti istotipi). Inoltre era prevista la ricerca degli studi di AF che correlavano gli “outcomes” oncologici alla tipizzazione molecolare della neoplasia. Solo 8 studi (15.298 casi), di cui 5 riguardanti il tumore della mammella, valutavano il rischio di recidiva: viene evidenziata una riduzione del rischio di recidiva (“pooled” RR 0.65; 95%CI 0,56-0,75), da valutare con cautela dato lo scarso numero degli studi disponibili e le incoerenze nella definizione di recidiva. In generale è stata osservata una riduzione del rischio di mortalità cancro specifica del 37%, (“pooled” RR 0,63, IC 95% 0,54-0,73): per ciascun singolo istotipo mammella, colon-retto e prostata, la riduzione del rischio stimata è stata del 38%. Dieci studi (5 relativi alla cancro del seno, 4 del colon-retto ed 1 della prostata) hanno descritto l'associazione tra AF e “outcomes” oncologici con marcatori molecolari o genetici. Data l'innovatività dell'approccio “precision medicine” si riportano i risultati: due studi correlano l'esercizio ad una riduzione significativa del rischio di mortalità/recidiva cancro-specifica nelle pazienti a recettori positivi, mentre nello Shanghai Breast Cancer survival Study il vantaggio è a favore delle pazienti con recettori negativi e “triplo negativo” (29); i quattro studi riguardanti il colon-retto hanno mostrato riduzioni statisticamente significative del rischio di mortalità cancro specifica per pazienti con livelli elevati di AF ed espressione di P21, P27, beta-catenina negativi, Prostaglandina-endoperossido sintetasi2 (o ciclossigenasi2) positivi e IRS 1 (Insulin receptor substrate1) basso/negativo; lo studio CaPSURE mostra variazioni dell'effetto sulla base del Gleason score (30).

**Limiti:** misurazione soggettiva dell'AF in quasi tutti gli studi, non valutati i comportamenti sedentari.

Tabella II. Relazione inversa tra AF post-diagnosi (livelli più elevati vs più bassi) e mortalità con relativo grado di evidenza. (McTiernan et al 2019 mod)

| Neoplasia                         | Grado di evidenza <sup>27</sup> | Riduzione % del RR   |
|-----------------------------------|---------------------------------|----------------------|
| <b>Mortalità generale</b>         |                                 |                      |
| Tutte le neoplasie                |                                 | 39% <sup>19</sup>    |
| Mammella                          | Moderato                        | 48% <sup>20</sup>    |
| Colon-retto                       | Moderato                        | 42% <sup>20</sup>    |
| Prostata <sup>°</sup>             | Limitato                        | 37-49% <sup>27</sup> |
| <b>Mortalità cancro-specifica</b> |                                 |                      |
| Tutte le neoplasie                |                                 | 37% <sup>21</sup>    |
| Mammella                          | Moderato                        | 38% <sup>21</sup>    |
| Colon-retto                       | Moderato                        | 38% <sup>21</sup>    |
| Prostata*                         | Moderato                        | 38% <sup>21</sup>    |

<sup>°</sup> AF moderata e vigorosa \*AF vigorosa

### Analisi punti 2-3-4

La meta-analisi di studi clinici randomizzati (RCT) di *Fong e coll.* del 2012 (31) ha indagato gli effetti dell'AF sia sulla "Quality of life" (QoL) sia sulla forma fisica in pazienti che avevano completato il trattamento primario della neoplasia, con esclusione dell'endocrinoterapia (caratteristiche che li rendono confrontabili ai pazienti lungoviventi). Sono stati inclusi 34 studi, di cui 22 relativi alla neoplasia mammaria, e valutati 48 "outcome" (markers fisiologici, composizione corporea, funzionalità fisica, vantaggi psicologici e QoL). La durata mediana dell'intervento era di 13 settimane (3-60 settimane). Nei confronti intervento-braccio di controllo, il numero mediano di pazienti analizzati era 93 (14-641) con un'età media di 55 anni (39-74). I markers fisiologici (IGF1, insulina, glicemia, valutazione del modello omeostatico) sono stati valutati solo negli studi sulla neoplasia mammaria: l'attività fisica è risultata associata ad una riduzione significativa dell'IGF1 (-12 ng/ml, 95%IC -23.3-0.5). Per quello che riguarda gli indici di composizione corporea (grasso corporeo, massa magra, BMI, peso, circonferenza addominale), l'AF è risultata correlata a riduzione modeste ma significative del BMI (-0,4, 95%IC 0.6-0.2), e del peso (-1.1 kg, 95%IC -1.6 - -0.6). Sono risultati significativamente migliorati gli indici di

funzionalità fisica e muscolare: consumo massimo di ossigeno (2.2 mL/kg/min, 95%IC 1.0-3.4), “peak power output” (21 W, 95%IC 13.0-29.1), distanza percorsa in 6 min. (29m, 95%IC 4-55), “bench press weight” (6 Kg, 95%IC 4-8), “leg press weight” (19 Kg, 95%IC 9-28), e forza della mano dx (3.5 Kg, 95%IC 0.3-6.7). Miglioramenti significativi, anche se modesti della “fatigue” valutata con la “Piper fatigue scale” in 3 studi ( -1.0, 95%IC -1.8- -1.0) e, di entità clinica maggiore, della depressione (Beck depression inventory) in 4 studi (-4.1, 95%IC -6.5- -1.8). Gli Indici della QoL (item SF-36) sono risultati significativamente migliorati in relazione all’attività fisica: benessere mentale (2.4 punti, 95%IC 0.7-4.1), funzionalità fisica (3 punti, 95%IC 0.6-5.3) e benessere sociale (3.4 punti, 95%IC 0.4-6), specie nei pazienti più giovani; in uno studio relativo alla neoplasia mammaria l’intervento comprensivo di esercizi aerobici e di resistenza è risultato significativamente più efficace rispetto al solo training aerobico. Non sono segnalati effetti avversi attribuibili all’attività fisica.

**Limiti:** eterogeneità degli studi, descrizione incompleta dell’intervento in tutti gli studi e non riportata l’aderenza al programma, breve durata dell’intervento per poter indicare benefici dell’attività fisica nel lungo termine.

La revisione sistematica della Cochrane di *Mishra e coll.* (2012) conferma i benefici dell’esercizio in relazione alla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) nei sopravvissuti al cancro, dopo il trattamento oncologico ed anche durante lo stesso (32). Sono stati inclusi 40 studi (sia RCT, sia studi clinici controllati) con 3.694 partecipanti randomizzati a un gruppo di esercizi (n = 1.927) o di confronto (n = 1.764). L’intervento poteva essere attività fisica (allenamento di forza, allenamento di resistenza, camminata, ciclismo) o, anche, discipline orientali come yoga, Qigong o Tai Chi. L’esercizio fisico ha mostrato di avere effetti benefici sull’ HRQoL (a 12 settimane SMD 0.48 95%IC 0.16-0.81 e a 6 mesi SMD 0.46 95%IC 0.09-0.84) e su alcuni domini dell’ HRQoL, che comprendono autostima, benessere emotivo, sessualità, disturbi del sonno, relazioni sociali, ansia, affaticamento e dolore in vari momenti del follow-up; inoltre il beneficio maggiore era associato all’esercizio di entità moderata-vigorosa.

**Limiti:** eterogeneità dei programmi testati e delle scale di valutazione della HRQoL (inconsistency) e rischio di “bias” in molti studi.

Per quello che riguarda la discussione dei singoli istotipi, una documentazione adeguata è disponibile solo per il tumore della mammella, del colon-retto e della prostata. Per quello che riguarda la mammella, la

metanalisi di *Soares Falcetta e coll.* dedicata all'AF dopo il trattamento primario dell'"early breast cancer" (60 RCT con 6303 partecipanti con "follow-up" all'inserimento in studio da 1 mese a 4 anni) conferma i benefici sulle misure antropometriche e sulla qualità della vita anche dopo lungo "follow-up" (1-102 mesi) (33).

**Limiti:** parecchi studi piccoli, alcuni con notevoli difetti metodologici, interventi differenti fra loro per durata, tipo e gestione del programma di esercizi, QoL valutata con diverse scale e solo in parte disponibili i dati nel lungo periodo.

La potenziale efficacia dell'AF nel ridurre le artralgie da Inibitori dell'Aromatasi (IA) ha suscitato parecchie aspettative. Due recenti meta-analisi sugli effetti di un programma di esercizi (vs "usual care") sui sintomi muscoloscheletrici in corso di trattamento con IA, non hanno portato a risultati univoci: *Lu e coll* (9 studi di cui 8 RCT con 743 partecipanti) concludono che l'esercizio correla con una riduzione significativa del dolore e della rigidità articolare e col miglioramento significativo della forza della presa e della QoL (34), mentre la meta-analisi della Cochrane di *Roberts e coll* del 2020 (7 RCT con 400 pazienti) non ha evidenziato differenze significative in nessuno dei parametri indagati (dolore e rigidità articolare, forza della presa, pazienti che proseguono il trattamento e QoL) (35). Però, anche *Roberts e coll* concludono che, sebbene non vi siano evidenze sufficienti a favore dell'esercizio nel controllo degli effetti collaterali da IA, l'AF deve essere raccomandata dato il suo ampio "range" di benefici nelle donne sopravvissute al tumore al seno. Nessuno studio riporta eventi avversi gravi.

**Limiti:** entrambe le metanalisi sono gravate da parecchi limiti tra cui il rischio dell'effetto di "contaminazione" del gruppo di controllo, un piccolo numero di studi con differenti programmi di AF e la breve durata del "follow-up".

In merito al cancro colo-rettale si riportano tre studi: la revisione sistematica della *dr.ssa Eyl* (2018) dedicata a pazienti lungoviventi, lo studio di *Brown* che ha indagato l'effetto dose-risposta anche su parametri biologici e la recente metanalisi della Cochrane. La review della *dr.ssa Eyl e coll.* (10 articoli basati su 7 studi osservazionali con dimensioni del campione da 86 a 1918 pazienti) ha valutato la QoL in relazione all'AF in pazienti lungoviventi dopo cancro colo-rettale (almeno 5 anni di "follow-up") (36). I risultati dimostrano che gli individui più fisicamente attivi in genere riportano QoL superiore rispetto ai

non attivi (5 studi su 7 riportano una associazione significativa tra QoL ed AF). Inoltre, sia l'AF a basso livello, sia quella moderata-vigorosa sembrano essere associate alla QoL e tale associazione sembra essere più evidente nelle donne che negli uomini.

**Limiti:** rilevazione soggettiva dell'AF.

Lo studio randomizzato di fase II COURAGE trial (*Brown e coll.* 2018) ha indagato l'effetto dose-risposta dell'AF in pazienti in "follow-up" per neoplasia del colon (37): 39 pazienti (stadio I-III) che avevano completato il trattamento primario entro 3 anni e liberi da malattia, sono stati randomizzati ad un programma di esercizi aerobici a basse dosi (150 min/settimana) vs alte dosi (300 min/settimana) vs controllo per 6 mesi. Sono state dosate le molecole ICAM-1 e VCAM-1 note per favorire la proliferazione e la formazione di micrometastasi e le cellule tumorali circolanti (CTC). A 6 mesi l'aderenza per le basse dosi è del 92,8% e per le alte dosi dell'89%, ICAM-1 e CTC sono ridotte sia con le "basse dosi" sia con le "alte dosi" di AF, mentre VCAM-1 non mostra variazioni. Sono stati riportati solo eventi avversi lievi (grado 1 e 2), principalmente artralgie e mialgie, con la stessa percentuale nei gruppi randomizzati (38). Si conferma inoltre la riduzione del tessuto adiposo viscerale ed il miglioramento della funzionalità fisica e della QoL con effetto dose risposta (39, 40). Gli autori concludono che "alte dosi" di AF aerobica sono fattibili e sicure.

**Limiti:** piccolo numero di partecipanti di età inferiore rispetto alla popolazione di riferimento e per la maggior parte già trattati con chemioterapia adiuvante.

Nel 2020 è stata pubblicata la meta-analisi della Cochrane di *McGettigan e coll* (41), che ha indagato l'effetto dell'esercizio sulla salute fisica e mentale correlata alla malattia in pazienti affetti da cancro del colon-retto non metastatico, durante e dopo il trattamento primario (16 RTC per complessivi 992 partecipanti; degli studi, 2 erano dedicati a pazienti in trattamento ed in altri 2 non era chiaro se era già stata completata la terapia): il tipo di intervento di AF variava a seconda degli studi e la durata più frequente era 12 settimane. Non sono riportati eventi avversi gravi (rilevati in soli 7 studi). I risultati suggeriscono un effetto positivo dell'AF sulla forma fisica, sulla fatigue e sulla QoL nel breve periodo,

mentre non rilevano effetti sull'ansia o al depressione. Gli autori consigliano prudenza nell'interpretare questi risultati, dati i limiti degli studi inclusi.

**Limiti:** pochi studi e spesso di bassa qualità con differenti programmi di AF, parte dei pazienti ancora in trattamento, non rilevati gli effetti nel lungo periodo.

Gli effetti collaterali da terapia di deprivazione androgenica (ADT) nel tumore della prostata e l'AF, sono stati indagati nella meta-analisi di *Yufeng e coll.* (42) pubblicata nel 2017, su 15 studi (di cui 14 randomizzati ed uno controllato per complessivi 1135 pazienti). Gli esercizi erano aerobici o di potenziamento o entrambi con durata da 1,5 a 24 mesi ed in parte supervisionati. L'esercizio migliora significativamente la forza muscolare superiore (SMD 0.71, 95%IC 0.50-0.92) e inferiore (SMD 0.78 95%IC 0.57-0.99), aumenta la tolleranza all'esercizio fisico, aiuta a controllare l'obesità da ADT e a conservare la funzione sessuale (SMD 0.66, 95%IC 0.35-0.97); la "fatigue" correlata all'ADT migliora significativamente solo se l'esercizio fisico dura più di 6 mesi (SMD -9.3, 95%IC -16.22 - -2.39). Non si sono osservate differenze in massa magra, densità minerale ossea e altri marcatori metabolici sierici. I dati disponibili non mostrano differenza tra training aerobico o di potenziamento. I risultati sono coerenti con la review di Gardner pubblicata nel 2014 (43).

**Limiti:** non tutti gli studi erano randomizzati, non è stato valutato il precedente trattamento, parte dei partecipanti avevano una malattia metastatica.

La prevenzione della cardiotossicità ed il trattamento della fatigue hanno trattazioni dedicate.

Per quanto riguarda gli effetti collaterali dell'esercizio dopo trattamento oncologico, la revisione sistematica di *Segal et al* (2017) sull'esercizio nel paziente oncologico, che ha preso in considerazione 2 linee guida, 18 revisioni sistematiche e 29 RCT (44), riporta 5 eventi attribuibili all'esercizio in 2 RCT: 3 pazienti avevano riferito un indolenzimento muscolare e 2 lesioni muscoloscheletriche. L'esercizio viene definito sicuro nei pazienti durante e dopo il trattamento oncologico.

**Limiti:** parte degli studi non menzionano gli eventi avversi. Nello studio randomizzato "BEAT cancer" (Better Exercise Adherence after Treatment for Cancer) su 222 donne già trattate per carcinoma mammario, si è verificato un solo evento avverso grave correlato all'attività fisica: frattura pelvica da stress nel gruppo dell'intervento (45) (imprecisione delle stime).

Recentemente *Wong e coll.* hanno pubblicato una revisione sistematica della letteratura sulle preferenze dei sopravvissuti al cancro in merito ai programmi ed al “counseling” dell’AF: sono stati inclusi 41 articoli per 10.530 partecipanti adulti con differenti diagnosi oncologiche ed in vari stadi di malattia. Se, in media, solo il 34% (16%-88%) dei partecipanti agli studi facevano AF come da linee guida, la maggior parte di essi si ritiene in grado ed interessata a partecipare a un programma di AF. Camminare è risultata la modalità preferita come anche programmi eseguibili al domicilio specie al mattino; buona parte dei pazienti preferirebbe iniziare l’AF entro 3-6 mesi dal termine del trattamento oncologico ed è più gradito se il “counseling” è proposto da personale dedicato del centro oncologico. Però, l’ampia variabilità delle preferenze suggerisce che programmi personalizzati di AF potrebbero ottimizzare il reclutamento e l’aderenza (46).

**Limiti:** studi con pazienti in diverse fasi di malattia ed anche in corso di trattamento, non univoca definizione di “counseling”.

**Bilancio beneficio/danno:** nei pazienti definiti lungoviventi, nonostante la bassa qualità complessiva delle evidenze, i vantaggi correlabili all’attività fisica in qualità della vita e funzionalità generale, che, anche quando modesti, interessano una popolazione numericamente importante, in progressivo aumento e spesso affetta da complicanze da trattamento oncologico che se ne possono beneficiare, ed i probabili vantaggi sulla mortalità, sono prevalenti su eventuali danni da esercizio. Sono necessari studi clinici di elevata qualità per individuare la “dose” efficace di AF ed il paziente che più si può giovare dell’esercizio.

| Qualità delle evidenze                  | Raccomandazione clinica   | Forza della raccomandazione |
|---|---|-----------------------------|
| <b>BASSA</b>                            | Nei pazienti lungoviventi, una regolare attività fisica dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione per ridurre il rischio di sequele da trattamento, migliorare la qualità della vita, la forma fisica e, probabilmente, il rischio di mortalità complessiva, mortalità cancro-specifica e ripresa di malattia (17, 19-21, 28-37, 41-44, 46). | <b>Forte a favore</b>       |
| <b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b> |   |                             |

**Quesito 6:** *Va consigliato un programma di attività fisica comprensivo di esercizi aerobici e di potenziamento muscolare ai pazienti lungoviventi?*

Dei 1738 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 9 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

E' stato valutato il programma di esercizi in generale ed in popolazioni particolari (pazienti con comorbidità, obeso o sovrappeso, con linfedema, con neuropatia periferica iatrogena).

*Fuller e coll.* hanno pubblicato nel 2018 (47) una revisione sistematica delle meta-analisi di studi controllati inerenti gli effetti dell'esercizio fisico sulla salute dei sopravvissuti al cancro, sia in corso sia dopo il trattamento primario (chemio-e/o radioterapia). Sono stati inclusi 65 articoli per un totale di 140 meta-analisi indipendenti, di queste 139 suggeriscono un effetto favorevole dell'esercizio ed in 104 l'effetto è statisticamente significativo. Gli "outcomes" valutati sono: fitness cardiovascolare (23 meta-analisi), potenza muscolare (21 meta-analisi), "fatigue" correlata alla neoplasia (42 meta-analisi), qualità della vita correlata alla salute (34 meta-analisi) e depressione (20 meta-analisi). Gli esercizi eleggibili erano aerobici, di potenziamento o combinati aerobici+potenziamento. La diagnosi oncologica nettamente predominante è la neoplasia mammaria, seguita dagli altri istotipi più frequenti (prostata, colon-retto, polmone, leucemia, neoplasie ematologiche e ginecologiche). L'entità dell'effetto è risultata moderata per quello che riguarda la fitness cardiovascolare e la forza muscolare e simile sia per gli esercizi eseguiti durante il trattamento sia dopo. Per quello che riguarda la "fatigue", l'entità dell'effetto è piccolo ma costante nelle numerose meta-analisi di alta qualità. L'effetto inoltre, viene stimato maggiore nelle meta-analisi che includevano solo studi su sopravvissuti al cancro che aveva completato il trattamento primario. Anche per quello che riguarda la qualità della vita e la depressione, le meta-analisi, indipendentemente dalla loro qualità, mostrano un beneficio di piccola entità ma costante. Inoltre le meta-analisi che includono solo pazienti che avevano completato il trattamento primario riportano maggiori effetti benefici sui sintomi depressivi ma minori sulla qualità della vita rispetto alle meta-analisi dei pazienti in trattamento. Una meta-analisi che includeva solo esercizi di potenziamento ha riportato un effetto minore sulla fitness cardiovascolare, sulla "fatigue" e sulla qualità della vita correlata alla salute, rispetto a quelle che includevano esercizi sia aerobici sia di potenziamento. L'incidenza mediana degli affetti avversi correlata agli esercizi (riportata in 21 meta-analisi) è del 3.5% (range 0%-25.8%): i più frequenti sono dolori o lesioni muscoloscheletriche. Gli autori affermano che, sebbene la maggior parte dei benefici

dell'esercizio si sia rivelato di piccola entità, tenendo conto del numero crescente dei sopravvissuti al cancro e del costo degli interventi sanitari, questi piccoli benefici possono essere clinicamente rilevanti. Inoltre, come l'esercizio si è dimostrato costo-efficace per migliorare la salute in altri contesti, così potrebbe essere un metodo anche economicamente efficace per ridurre gli effetti collaterali avversi a lungo termine riportati dai sopravvissuti al cancro.

**Limiti:** la maggior parte degli studi riguardano il tumore al seno ed è difficile generalizzare i risultati a tutti i tumori (indirectness), possibilità che uno o più studi siano inseriti in più meta-analisi.

Gli studi successivi hanno indagato quale può essere il tipo di esercizio più vantaggioso, sulla base di intensità, frequenza, timing, etc.. Il primo, lo studio controllato randomizzato REACT (*Kampshoff e coll.* 2015) ha valutato gli effetti sulla funzionalità fisica e sulla "fatigue", dell'esercizio supervisionato ad alta e bassa-moderata intensità in 227 sopravvissuti al cancro che avevano completato il trattamento primario (48). I pazienti venivano randomizzati a 12 settimane di esercizi di potenziamento e di "endurance" ad alta intensità (HI) o agli stessi esercizi ma a bassa-moderata intensità (LMI) o al gruppo di controllo. Entrambi i livelli di esercizi hanno mostrato miglioramenti significativi della capacità aerobica e ridotto significativamente la "fatigue" rispetto al controllo. Inoltre gli esercizi HI hanno portato beneficio in riferimento alla QoL globale e all'ansia, mentre dopo gli esercizi LMI si sono riscontrati meno problemi sul lavoro. Non sono riportati effetti avversi correlati agli esercizi. Limiti: l'entità dell'effetto dell'intervento, nonostante sia significativamente superiore rispetto al controllo, è modesta, vi è stato un effetto "contaminazione" perché l'8% dei pazienti inseriti nel braccio di controllo hanno eseguito sessioni di esercizi supervisionati di loro iniziativa. Nel 2018 sono stati pubblicati i risultati nel lungo periodo e la valutazione costo-efficacia (49): a 64 settimane, gli effetti sulla "funzionalità di ruolo e sociale" erano significativamente più rilevante per l'esercizio HI che per quello LMI ( $P < 0.05$ ), i benefici indotti dall'esercizio nel peakVO<sub>2</sub> e nella HRQoL sono stati mantenuti ma non per la "fatigue". L'esercizio HI era economicamente vantaggioso per QALYs rispetto a quello LMI, grazie ai bassi costi sanitari dell'esercizio in Olanda.

**Limiti:** per evitare l'effetto "contaminazione" tutti i pazienti avevano poi eseguito gli esercizi, per cui è scomparso il gruppo di controllo, il calcolo dei costi è dipendente dal SSN vigente.

La metanalisi di RCT di *Sweegers e coll.* (50) sull'effetto dell'esercizio sulla qualità della vita (QoL) e sulla funzione fisica (PF) in pazienti oncologici in trattamento o dopo il trattamento con “subgroup analysis” basata sulle dimensioni dell'intervento: timing, durata, modalità di esecuzione e sulle caratteristiche dell'esercizio cioè frequenza, intensità, tipo e tempo (fattori FITT = frequency, intensity, time, type). Sono stati inclusi 66 studi randomizzati con 74 bracci di esercizi (6504 pazienti): l'istotipo maggiormente rappresentato è stato il tumore della mammella e 32 bracci prevedevano l'intervento dopo il trattamento primario. Gli esercizi sono stati suddivisi sulla base della durata, della presenza della supervisione, della frequenza settimanale, dell'intensità, del tipo di esercizi (aerobici, di potenziamento o aerobici+potenziamento) e della durata della sessione: il dispendio energetico medio è stato 637 MET min/sett per gli esercizi supervisionati e 615 MET min/sett per quelli non supervisionati. L'effetto dell'intervento sul QoL e PF auto-riportate non presenta differenze significative sulla base dell'istotipo neoplastico, del “timing” dell'intervento o della durata dell'intervento o dei parametri FITT. I pazienti randomizzati all'esercizio hanno riportato significativamente migliorata sia la QoL ( $g = 0,15$ , 95% CI 0,10-0,20,  $n = 67$  braccio intervento) sia la PF ( $g = 0,21$ , 95% CI 0,15 - 0,27,  $n = 59$  braccio intervento) rispetto al controllo. Inoltre gli esercizi con supervisione hanno ottenuto effetti significativamente maggiori rispetto ai non supervisionati nella QoL ( $g = 0,20$ , 95% CI 0,14-0,26) e nella PF ( $g = 0,27$ , 95% CI 0,20-0,33). L'analisi di meta-regressione mostra che gli effetti degli esercizi non supervisionati sulla PF sono significativamente maggiori se l'intervento prevede esercizio fisico con più elevato dispendio energetico settimanale.

**Limiti:** attività fisica eseguita sia durante sia dopo il trattamento oncologico, suddivisione in sottogruppi sulla base dell'intensità riportata dell'esercizio anche in assenza di dati sull'aderenza all'intervento.

Nel 2010 è stata pubblicata la “Ruondtable” dell'ACSM sulle linee guida dell'esercizio nel sopravvissuto al cancro (51). Sulla base della revisione della documentazione disponibile, si attestava la sicurezza e gli effetti benefici dell'AF anche dopo la diagnosi di neoplasia e si formalizzava l'indicazione alla stessa anche per il sopravvissuto al cancro, in analogia alla popolazione generale e cioè:

- almeno 150 min/settimana di attività fisica di intensità moderata o 75 min/settimana di intensità vigorosa o una combinazione equivalente
- 2-3 sessioni individuali non consecutive alla settimana di potenziamento muscolare che includa i maggiori gruppi muscolari
- “stretching” muscolare nelle giornate in cui vengono eseguite le altre attività fisiche.

Nel 2019, ne è stato pubblicato l’aggiornamento: Exercise guideline for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable (*Campbell e coll*) (52). Tra gli obiettivi dell’aggiornamento è l’individuazione degli “outcomes” oncologici che possono trarre benefici significativi da un programma di AF ed il tipo di esercizio più efficace. Dalla revisione sistematica della letteratura, le evidenze dell’efficacia dell’AF sono risultate di livello elevato nel miglioramento dell’ansia e della depressione, della “fatigue”, della QoL e della funzionalità fisica auto-riportata, ed è stata esclusa l’esacerbazione del linfedema correlato al tumore al seno. Per l’ansia e la depressione si sono dimostrati efficaci esercizi aerobici di intensità moderata o vigorosa, o aerobici+di potenziamento specie se supervisionati, della durata di almeno 12 settimane; per la fatigue i risultati migliori si sono ottenuti con esercizi di intensità da moderata a vigorosa aerobici e, specie nel tumore della prostata, associati al “training” di potenziamento, indipendentemente dalla supervisione. La QoL ha tratto maggiore beneficio da programmi di intensità moderata di esercizi aerobici e di potenziamento supervisionati di almeno 12 settimane; la funzionalità fisica auto-riportata si avvantaggia di un allenamento aerobico di moderata intensità, del potenziamento e della combinazione di entrambi per almeno 8-12 settimane, specialmente se supervisionati. Il “training” progressivo di potenziamento supervisionato non ha provocato peggioramenti del linfedema da neoplasia mammaria, anzi può contribuire al controllo dei sintomi; anche l’esercizio aerobico appare sicuro in relazione al linfedema correlato alla neoplasia mammaria. Le evidenze sono di livello moderato in relazione al miglioramento della qualità del sonno e alla salute dell’osso. Nel primo caso si può consigliare l’esercizio aerobico di moderata intensità (specie la camminata di almeno 30 min) 3-4 volte/sett.; nel secondo caso, sembra efficace nel migliorare la salute dell’osso un programma di un anno, supervisionato, di esercizi di potenziamento di intensità moderata-vigorosa associati all’allenamento ad alto-impatto, però questa prescrizione, tuttora controversa, non è sicura nei pazienti

con fragilità ossea da osteoporosi e/o metastasi ossee. Al momento non vi sono sufficienti evidenze per altri “outcomes”.

**Limiti:** la maggior parte degli studi riguarda la neoplasia mammaria e prostatica, molti riportano le caratteristiche FITT dell’esercizio e le caratteristiche dei pazienti, pochi studi confrontano diversi livelli di intensità dell’AF

**Bilancio beneficio/danno:** nei pazienti lungoviventi senza comorbidità e/o esiti, i vantaggi in qualità di vita e funzionalità fisica correlabili ad un programma di attività fisica comprensivo di esercizi aerobici e di potenziamento di intensità moderata o vigorosa, comprensivo di almeno 150 min/sett di attività aerobica di intensità moderata o 75 min/sett di intensità vigorosa o una combinazione equivalente, di 2-3 sessioni individuali non consecutive alla settimana di potenziamento muscolare che includa i maggiori gruppi muscolari ed esercizi di flessibilità muscolare 1-2 volte alla settimana, con incremento graduale sfruttando l’effetto allenante, in analogia alla popolazione generale, prevalgono su eventuali danni da esercizio. Si dà raccomandazione positiva forte ad una regolare attività fisica.

| Qualità globale delle evidenze          | Raccomandazione clinica  | Forza della raccomandazione |
|---|--|-----------------------------|
| BASSA                                   | Un programma di attività fisica comprensivo di esercizi aerobici e di potenziamento muscolare nei pazienti lungoviventi dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione. (47-50, 52). | <b>Forte a favore</b>       |
| √                                       | La partecipazione dei pazienti lungoviventi ad attività fisica con supervisione dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (50, 52).   | <b>Forte a favore</b>       |
| <b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b> |  |                             |

Lo studio osservazionale (cross-sectional) della dr.ssa *Van Roekel e coll.* (53), che ha valutato con un approccio “biopsicosociale” gli effetti dell’attività fisica leggera (LPA) e moderata-vigorosa (MVPA) sulla qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) in pazienti lungoviventi di neoplasia del colon. Di 151 pazienti in “follow-up” da 2 a 10 anni dopo la diagnosi di neoplasia colo-rettale I-III stadio, sono state rilevate le caratteristiche socio-demografiche, le comorbidità ed il BMI e l’attività fisica, misurata col questionario SQUASH. Gli “outcomes” indagati sono stati (tra parentesi lo strumento di rilevazione): la HRQoL cancro-relata (EORTC QLQ30 versione 3), la disabilità (WHODAS II), la “fatigue” (CIS), l’ansia e la depressione (HADS). Sia la LPA che la MVPA sono risultate associate significativamente ed indipendentemente ad una più elevata funzionalità fisica (rispettivamente MD 10.2, 95% CI 0,2-20.3 e

14.5, 95% CI 5.1-23.9). Inoltre, la LPA era associata ad una più elevata funzionalità di ruolo e minore disabilità indipendentemente dalla MVPA. Dall'analisi dei sottogruppi si è evidenziato che i benefici associati alla LPA erano principalmente nelle donne e nei partecipanti con multiple comorbidità: la LPA (<3 MET) potrebbe rappresentare un intervento personalizzato per migliorare la HRQoL nei lungoviventi di neoplasia del colon-retto.

**Limiti:** rilevazione soggettiva dell'attività fisica, non rilevati i comportamenti sedentari, numero di partecipanti non molto elevato (imprecisione delle stime).

Nel 2018 la dr.ssa *Dieli-Conwright e coll.* hanno pubblicato (54) uno studio randomizzato sugli effetti di un intervento supervisionato di 16 settimane di allenamento aerobico e contro resistenza (come da linee guida ACSM/ACS) in pazienti affette da neoplasia al seno (stadio I-III) sedentarie, sovrappeso o obese, che avessero completato il trattamento primario da meno di 6 mesi, tranne l'endocrinoterapia adiuvante. Cento donne sono state randomizzate all'intervento supervisionato (50 donne) o al gruppo di controllo (50 donne), a cui veniva raccomandato di mantenere l'abituale livello di attività fisica e di indossare un accelerometro durante il periodo di studio. Al termine delle 16 settimane lo stesso programma di esercizi veniva proposto al gruppo di controllo. Nella valutazione postintervento, la sindrome metabolica (z-score) è risultata migliorata significativamente nel gruppo sottoposto ad esercizio rispetto al controllo (-4.4, 95% CI -5.9- -2.7). Sono significativamente migliorati anche l'obesità sarcopenica, il BMI ed i biomarker circolanti tra cui insulina, IGF-1, leptina e adiponectina. A 3 mesi di follow-up, tutti gli indici della sindrome metabolica rimangono significativamente migliorati rispetto al basale nel gruppo in studio.

**Limiti:** l'aderenza che si ottiene con la supervisione degli esercizi è difficilmente riproducibile in training non supervisionati (indirectness), relativamente recente completamento del trattamento primario.

Nel 2018 è stata pubblicata da *Baumann e coll.* (55) una revisione sistematica sull'effetto dell'AF nel linfedema secondario a neoplasia mammaria. Sono stati inclusi 11 RCT per complessive 458 donne con linfedema dell'arto superiore, con un "follow-up" all'inserimento in studio che poteva arrivare a 15 anni. I bracci sperimentali comprendevano diversi tipi di esercizio: allenamento in acqua, nuoto, potenziamento, yoga, aerobico, aerobico+potenziamento, etc., con un numero di sessioni da una a sette alla settimana. La durata dell'intervento andava da 8 settimane ad un anno e tutti erano almeno

inizialmente supervisionati. Quattro studi hanno evidenziato una riduzione significativa del volume del braccio e tutti questi comprendevano esercizi di potenziamento, sei studi hanno riportato miglioramenti oggettivi di parametri fisico-funzionali (grasso sottocutaneo, massa muscolare, mobilità del braccio e forza della mano, mobilità della spalla, mobilità in generale e perdita di peso, nonché forza muscolare della parte superiore e inferiore del corpo). Inoltre, sette studi hanno riportato miglioramenti soggettivi dell'umore, salute generale, vitalità e qualità di vita, e della percezione soggettiva della gravità del linfedema. Nessuno studio ha mostrato peggioramento del linfedema a causa dell'esercizio e/o altri eventi avversi. E' stato ipotizzato che gli esercizi di potenziamento possano ridurre il linfedema grazie all'aumento della forza e della tensione muscolare che faciliterebbe il drenaggio linfatico e venoso dell'arto e stimolerebbe i nervi simpatici a contrarre i vasi linfatici. Va ancora chiarito se i benefici effetti sul linfedema siano esclusivi del potenziamento muscolare o possano essere ottenuti anche con altre forme di esercizio. Inoltre, gli autori affermano che vada considerata più importante la frequenza delle sessioni, piuttosto che la durata della singola sessione di allenamento.

**Limiti:** basso numero di partecipanti agli studi, programmi di allenamento eterogenei per volume, frequenza e intensità, mancanza di una definizione standard del linfedema.

Recentemente la dr.ssa *Schmitz e coll* hanno pubblicato i risultati del RCT “the WISER survivor clinical trial” (56) che ha valutato in donne in sovrappeso con linfedema post neoplasia mammaria, un intervento di un anno di esercizi di potenziamento+aerobico, home-based, non supervisionati +/- un intervento dietetico con “counseling” sul corretto stile di vita vs “usual care”: sono state randomizzate nei 4 bracci 351 pazienti con un “follow-up” mediano di 6 anni. I risultati non hanno evidenziato differenze significative nella misurazione del linfedema nei 4 gruppi di pazienti. L'aderenza all'esercizio è stata poco superiore al 70% e non si sono registrati eventi avversi gravi. Gli autori concludono che l'esercizio supervisionato potrebbe essere più vantaggioso di quello “home-based”.

**Limiti:** studio non applicabile ai pazienti con linfedema severo, durata dello studio troppo breve rispetto alla condizione cronica del linfedema.

Nella Tabella III sono riassunte specifiche problematiche correlate a particolari neoplasie prese in considerazione dalla “Ruondtable” dell'ACSM nel 2010 (51).

Tabella III. Raccomandazioni in relazione a specifiche problematiche

|   |  |
|---|--|
| <b>Mammella</b>                                     | non vi sono problemi per gli esercizi aerobici e di flessibilità, mentre gli esercizi di potenziamento vanno supervisionati almeno all’inizio e incrementati lentamente; va posta attenzione al rischio di fratture in corso di endocrinoterapia, nelle pazienti osteoporotiche o con metastasi ossee                        |
| <b>Prostata</b>                                     | rischio di fratture in corso di endocrinoterapia con ADT, in presenza di osteoporosi o di metastasi ossee  |
| <b>Colon</b>  | in presenza di stomia deve essere evitata un’eccessiva pressione intra-addominale che potrebbe provocare l’erniazione, a tal fine gli esercizi di potenziamento vanno iniziati a bassa intensità ed incrementati lentamente; inoltre va posta particolare attenzione agli sport di contatto ed evitata l’attività in piscina |
| <b>Tumori ginecologici</b>                          | gli esercizi aerobici vanno supervisionati nelle pazienti esageratamente obese; non vi sono problemi per gli esercizi di flessibilità, mentre non vi sono dati sull’efficacia e la fattibilità degli esercizi di potenziamento   |
| <b>Tumori ematologici dopo trapianto di midollo</b> | dopo trapianto di midollo si raccomandano esercizi aerobici di bassa intensità con una lenta progressione ad intensità e durata maggiore mentre non vi sono problemi per gli esercizi di potenziamento, che sembrano avere particolari benefici in questi pazienti.  |

Inoltre, coloro che non sono in grado di soddisfare le usuali raccomandazioni di AF a causa del loro stato di salute, dovrebbero essere fisicamente attivi quanto la loro abilità e condizioni lo consentono (51):

- ✚ evitare l’inattività: qualsiasi attività fisica è meglio che nessuna
- ✚ riprendere la normale attività giornaliera appena possibile dopo la chirurgia e/o mantenerla durante e dopo i trattamenti non chirurgici.

**Bilancio beneficio/danno:** nei pazienti lungoviventi sovrappeso/obesi, con s. metabolica e/o con linfedema da neoplasia mammaria l’esercizio adattato alle loro specifiche necessità (es. bassa intensità, supervisione, etc.) può apportare benefici significativi, che prevalgono su eventuali danni da esercizio. Si dà raccomandazione positiva forte ad una regolare attività fisica adattata alle condizioni generali ed ad eventuali fattori di rischio presenti.

| Qualità globale delle evidenze          | Raccomandazione clinica  | Forza della raccomandazione |
|---|--|-----------------------------|
| <b>BASSA</b>                            | Nei pazienti con comorbidità (s. metabolica, obesità) o esiti (linfedema), previa accurata valutazione clinica e del rapporto rischio/beneficio, l'esercizio fisico che deve essere adattato alle condizioni generali ed ai fattori di rischio presenti dovrebbe essere preso in considerazione come prima opzione. (53-56). | <b>Forte a favore</b>       |
| <b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b> |  |                             |

La review della dr.ssa *Duregon e coll.* (57) descrive i potenziali benefici dell'esercizio fisico sulla neuropatia chemioindotta: sono stati inclusi 5 studi (complessivi 147 pazienti). Nella maggior parte dei casi i pazienti erano in trattamento chemioterapico e l'esercizio si è dimostrato fattibile ed efficace: sono segnalati 25 "dropout" nei gruppi di intervento. I risultati hanno evidenziato un miglioramento significativo sul controllo posturale. Inoltre, anche la qualità della vita e l'autonomia dei pazienti sono migliorate dopo le sessioni di allenamento. I protocolli comprensivi di allenamento di "endurance", di potenziamento e senso-motorio si sono dimostrati i più efficaci. Gli autori propongono di includere nei programmi di esercizi per questi pazienti, l'esercizio aerobico, l'allenamento di potenza "total body" e propriocettivo con durata non inferiore a 36 settimane. L'attività fisica aerobica e di potenza dovrebbe essere di intensità moderata con una frequenza di 2-5 giorni/sett. con sessioni della durata massima di 60 min.

**Limiti:** piccolo numero di studi e di pazienti inclusi, tre studi inclusi di bassa qualità, solo pochi pazienti inclusi avevano completato il trattamento (attrition bias).

**Bilancio beneficio/danno:** nei pazienti lungoviventi con neuropatia periferica iatrogena, l'esercizio adattato alle loro specifiche necessità sembra apportare benefici ed essere sicuro, però le evidenze sono poche e di scadente qualità. Tenendo conto dei benefici complessivi dell'attività fisica nei lungoviventi, questa può essere presa in considerazione anche nel paziente con neuropatia periferica iatrogena, previa accurata valutazione clinica.

| Qualità globale delle evidenze          | Raccomandazione clinica  | Forza della raccomandazione  |
|---|--|------------------------------|
| <b>BASSA</b>                            | Nei pazienti con neuropatia periferica iatrogena, previa accurata valutazione clinica e del rapporto rischio/beneficio, l'esercizio fisico che deve essere adattato alle condizioni generali ed ai fattori di rischio presenti, può essere preso in considerazione (57). | <b>Condizionata a favore</b> |
| <b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b> |  |                              |

**QUESITO 7 GRADE: L'attività fisica (definita come lieve o moderata) può essere presa in considerazione come prima opzione nei pazienti trattati radicalmente per tumore polmonare (stadio I-III) definiti come lungoviventi?**

**RACCOMANDAZIONE:**

**Nei pazienti trattati radicalmente per neoplasia polmonare (stadio I-III) e definiti lungoviventi, l'attività fisica (definita come lieve o moderata) può essere presa in considerazione in assenza di chiare evidenze sulla base di dati che possono derivare da altre patologie croniche polmonari e da altri setting di survivors.**

**Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

Lo studio pubblicato da Hoffman e co. (Cancer Nurs. 2017) è uno studio osservazionale, randomizzato a due bracci su 72 pazienti operati radicalmente per Non small cell lung cancer (NSCLC). L'obiettivo dello studio è stato quello di confrontare il ruolo dell'esercizio fisico versus il non esercizio dopo la chirurgia. L'intervento in studio era caratterizzato da un'attività fisica di 6 settimane dopo la dimissione post-chirurgica mentre il non intervento comprendeva le abituali cure. I partecipanti avevano un'età media di 67 anni e una media di almeno 8 comorbidità. Per garantire un'omogeneità fra i gruppi lo schema di randomizzazione includeva fattori di blocco per età (<0 uguale a 64 anni; da 65 a 74 anni; > o uguale a 75 anni) e la valutazione della capacità funzionale (attraverso il six minute walking test con superamento o meno dei 452 metri). Il programma di esercizio comprendeva una camminata regolare di moderata intensità attraverso l'uso della Wii (Wii walking). La durata della camminata era di 5 minuti per la prima settimana ed aumentava di 5 minuti al giorno ad ogni altra settimana con l'obiettivo di raggiungere la durata di 30 minuti al giorno durante la sesta settimana. Inoltre, i partecipanti hanno eseguito esercizi di riscaldamento e di equilibrio progettati per questo tipo di popolazione. I dati sono stati registrati nel diario giornaliero del partecipante e confermati dal personale di ricerca come registrato nel Wii Fit-Plus. Gli outcomes primari erano: 1) dimostrare la fattibilità del progetto attraverso la capacità di reclutamento di almeno il 50% dei partecipanti arruolabili; 2) l'aderenza all'intervento con una percentuale di almeno il 70%. 3) l'accettabilità valutata attraverso un questionario (15-items) proposto al termine della sesta settimana, il punteggio di accettabilità era di 4 (scale 0-6, 6 =massima accettabilità). 3) la safety. Gli outcomes secondari riguardavano l'efficacia del trattamento con impatto su: 1) Cancer-related fatigue (CRF) valutato attraverso il Brief Fatigue Inventory; 2) l'autoefficacia percepita (PSE); 3) la fiducia sull'equilibrio; 4) Lo stato funzionale che è stato valutato attraverso il grado di affaticabilità e di prestazioni (strumenti utilizzati sono stati il 6MWT, la scala Borg modificata ed il Medical Outcomes Study Short Form-36 Version 2 Acute Recall). Gli outcomes primari sono stati raggiunti: 72 partecipanti hanno completato lo studio. Sebbene questa popolazione vulnerabile avesse una media di 8 comorbidità,

l'obiettivo del 70% di "retention" è stato superato infatti il 97% dei partecipanti ha completato l'intervento. L'obiettivo del 70% di aderenza è stato superato, poiché i 37 partecipanti hanno aderito all'esercizio prescritto ad un tasso del 93%. Relativamente alla sicurezza, non sono stati segnalati eventi avversi. I dati di efficacia preliminari hanno evidenziato come l'intervento proposto (IG) rispetto alle normali cure abbia un impatto significativo sulla CRF. Ogni settimana di trattamento ha mostrato un miglioramento dell'IG rispetto al gruppo di controllo (CG) che culmina alla sesta settimana dove è stata riscontrata una differenza ( $p < .001$ ; IC 95% da -4,0 a -2,6). Inoltre il grado della CRF alla sesta settimana 6 nell' IG ( $M = 0,7$ ,  $SD 0,7$ ) non ha mostrato solo un recupero significativo dopo la chirurgia ( $p < .001$ ; IC al 95% da 2,7 a 4,1) ma un recupero sullo stato della CRF a valori inferiore a quelli pre-operatorio ( $p < .001$ ; IC 95% da 0,8 a 2,1). Lo studio tuttavia presenta limitazioni riguardo al nostro quesito poiché riguardo un tempo di trattamento di soli 6 mesi dalla chirurgia che può far rientrare il tipo d'intervento nell'ambito della riabilitazione post chirurgica.

**Bilancio beneficio/danno:** Il Panel ha giudicato, sulla base della scarsità di dati nell'ambito dei soggetti trattati radicalmente per tumore polmonare, proponibile un'attività fisica con bilancio incerto fra rischi e benefici

#### Implicazioni per le ricerche future

Sono necessari studi randomizzati per chiarire il ruolo dell'attività fisica nei pazienti trattati radicalmente per tumore polmonare.

#### Qualità delle evidenze:

Nessuno studio incluso

#### COI: Nessun conflitto dichiarato

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

**Quesito 8:** *Nei pazienti lungoviventi prima della prescrizione dell'attività fisica è consigliata un'accurata valutazione anamnestica, clinica, funzionale e sociale?*

Dei 1738 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Nel 2011 è stata pubblicata da Jones (58) una revisione sistematica sulla valutazione del rischio evidence-based e sulle raccomandazioni per l'autorizzazione all'AF nei pazienti oncologici: 118 studi che prevedevano differenti interventi di AF. Complessivamente erano interessati 5.529 pazienti adulti con una diagnosi di neoplasia di diversi istotipi (i più numerosi mammella e polmone), a qualsiasi stadio di malattia ed in qualsiasi fase di trattamento (48 studi dopo il trattamento primario). Gli autori hanno

valutato, quando eseguiti, anche i test pre-esercizio di funzionalità cardiopolmonare ed i questionari utilizzati per “screenare” i pazienti. Le principali ragioni di esclusione dagli studi sono state la cardiopatia e l’ipertensione non controllate, il deficit cognitivo e la malattia psichiatrica. Gli eventi avversi (AEs) non gravi sono stati complessivamente 101 (<2%) di cui 88 rilevati durante i test di prova: un evento fatale è avvenuto durante il programma di esercizio. Circa la metà degli AEs in corso dei test pre-esercizio, erano riportati in un solo studio in pazienti con tumore polmonare non a piccole cellule metastatico e neoplasia mammaria metastatica già pretrattati e con comorbidità. Il potenziale aumento del rischio di complicanze da AF, associato alla diagnosi di cancro, è, probabilmente, dipendente dall’istotipo, dalla sede e dallo stadio della malattia, come anche dall’estensione della chirurgia (es. pneumonectomia), dagli esiti della radioterapia (tossicità cardiaca e polmonare), dagli effetti cardiotossici di chemioterapici e farmaci biologici e dalle sequele da endocrinoterapia come osteoporosi e debolezza muscolare. Gli autori concludono: 1) i benefici dimostrati dall’esercizio fisico e la bassa incidenza di AEs suggeriscono che il rapporto rischio-beneficio sia a favore della raccomandazione dell’AF per tutti i malati di cancro; 2) non ci sono prove per supportare alcuna controindicazione assoluta o relativa all’AF nei sopravvissuti adulti, però i pazienti con più di due comorbidità, malattia estesa e già pretrattata, presentano il livello di rischio più elevato di complicanze da esercizio, e vanno valutati e seguiti da personale qualificato; 3) la pregressa diagnosi di tumore polmonare in genere è accompagnata da comorbidità polmonari e cardiovascolari da fumo, le neoplasie del testa e collo sono associate ad una maggiore incidenza di malattia cardiovascolare da abuso di alcool e fumo, ed il mieloma multiplo è associato al rischio di fratture: queste situazioni, considerate ad alto rischio, richiedono valutazione e test pre-esercizio, ed eventualmente un programma personalizzato e supervisionato; 4) i pazienti già trattati con farmaci associati a cardiotossicità (Antracicline e Trastuzumab) sono considerati a rischio moderato e richiedono valutazione specialistica.

**Limiti:** studi molto eterogenei, solo in parte randomizzati, con pazienti in ogni stadio di malattia sia durante sia dopo il trattamento.

Nel 2012 la dr.ssa *Wolin e coll.* (59) hanno pubblicato un’implementazione delle linee guida ACSM con particolare interesse per la valutazione pre-esercizio e le eventuali controindicazioni. E’ stata incoraggiata la collaborazione tra i medici della medicina dello Sport ed il team di assistenza oncologica per

comprendere la storia oncologica ed i rischi di ogni sopravvissuto al cancro. Idealmente, l'inizio di un nuovo programma di esercizi dovrebbe essere impostato e supervisionato da un professionista abilitato. Tuttavia, ci sono circostanze (ad es. la residenza, le possibilità economiche) che possono precluderlo; ma questo non dovrebbe impedire di attuare la raccomandazione chiave: “evitare l'inattività”. L'esercizio può essere definito sicuro per i sopravvissuti al cancro e, per alcune morbilità, è considerato un utile intervento terapeutico. In generale, il test da sforzo non è richiesto per partecipare ad AF di intensità bassa o moderata: camminare lentamente, aumentando progressivamente il ritmo, è sicuro per la maggior parte dei sopravvissuti al cancro. Allo stesso modo, l'uso della cyclette o di un cicloergometro consente un esercizio stabile e sicuro che può essere incrementato sulla base della capacità funzionale dell'individuo. Prima di iniziare un'AF intensa, vanno rispettate le linee guida ACSM relative ai test da sforzo e alla prescrizione, specie per gli individui a maggior rischio di complicanze associate a comorbilità preesistenti, come le malattie cardiache e polmonari. Si deve porre particolare attenzione alle neuropatie periferiche, alle alterazioni muscolo-scheletriche e valutare il rischio di frattura nei pazienti in trattamento endocrino (per es. ADT o inibitori delle aromatasi) e in quelli affetti da mieloma multiplo; va tenuto conto della presenza di una stomia addominale, dell'obesità grave e delle patologie della spalla e del braccio. In tutti questi casi, alcuni esercizi sono meno indicati e/o l'AF va iniziata molto gradualmente e con supervisione: la prescrizione deve avvenire in ambiente specialistico. Vi sono alcune condizioni che comportano un rischio elevato di complicanze a seguito dell'esercizio: la “fatigue” severa, la malattia cardiopolmonare, il recente e repentino peggioramento delle condizioni fisiche (es. del linfedema) necessitano di autorizzazione medica prima di poter iniziare un programma personalizzato. L'anemia grave, sintomatica (come il dolore, il deficit nutrizionale ed ogni altro fattore correggibile) va trattata prima di proseguire con l'esercizio; mentre l'AF aerobica di intensità bassa o moderata come camminare appare sicura in caso di anemia di grado non elevato.

**Limiti:** scarsi dati sulle controindicazioni all'esercizio e le necessarie precauzioni.

**Bilancio beneficio/danno:** nonostante non sia necessario eseguire test di funzionalità cardiopolmonare prima di iniziare un'AF di intensità bassa-moderata, date le note e frequenti sequele dei trattamenti oncologici nei pazienti lungoviventi e le possibili condizioni morbose coesistenti che li possono esporre ad un aumentato rischio di complicanze da esercizio, ed i vantaggi derivanti da una regolare AF per tutti i

lungoviventi, si raccomanda una accurata valutazione complessiva dell'individuo prima della prescrizione dell'AF, che deve comprendere la valutazione clinica (peso, BMI\*, pressione sanguigna, stato nutrizionale e muscolare, funzionalità fisica, PS<sup>§</sup>), il livello di attività fisica pre-diagnosi ed al momento attuale, le barriere che possono impedire l'esercizio fisico (sociali, ambientali, economiche, etc), la storia oncologica e lo stato attuale della malattia, le comorbidità e le conseguenze dei trattamenti oncologici, e, non ultimo, le preferenze del soggetto.

| Qualità globale delle evidenze          | Raccomandazione clinica   | Forza della raccomandazione |
|---|---|-----------------------------|
| <b>BASSA</b>                            | Nei pazienti lungoviventi prima della prescrizione dell'attività fisica un'accurata valutazione anamnestica, clinica, funzionale e sociale dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (58, 59). | <b>Forte a favore</b>       |
| <b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b> |   |                             |

\*Body Mass Index, §Performance Status

Nel 2010 il dr. *Jones e coll.* (60) hanno pubblicato una proposta pratica di screening pre-esercizio e prescrizione dell'AF sulla base delle abitudini della persona. L'intento è di evitare i comportamenti sedentari e la diminuzione dell'esercizio, che sono associati al peggiore controllo dei sintomi, al decadimento psicofisico da immobilità, e probabilmente ad una prognosi peggiore della malattia oncologica. Per prescrivere un esercizio sicuro ed efficace si deve personalizzare il programma sui bisogni dei pazienti. La prima domanda dovrebbe essere sul comportamento in atto: se, cioè, soddisfa le linee guida ACSM. Chi già soddisfa le linee guida ACSM può mantenere il comportamento attuale, ma aumentare l'attività fisica oltre queste quantità minime porta ulteriori benefici alla salute. Agli individui sedentari o che non soddisfano le linee guida ACSM, può essere fatta una prescrizione di esercizio progressiva: ad es. iniziare con 20 min di camminata veloce (intensità moderata) 3 volte/settimana e, se ben tollerata, dopo 2-3 settimane, si può aumentare la frequenza e la durata delle sessioni e, se ben tollerata, aggiungere gli esercizi di potenziamento e così via; se non tollerata si ritorna allo "step" precedente. Camminare è la scelta preferita della maggior parte dei pazienti, anche se la cyclette potrebbe essere più appropriata per le persone più anziane e per chi ha difficoltà di deambulazione o di coordinazione. Gli esercizi possono variare per frequenza, intensità, durata e tipo (principi F.I.T.T.).

---

L'aggiunta del potenziamento muscolare alla prescrizione dell'esercizio è fondamentale per aumentare la massa muscolare e prevenire il decadimento in tutti gli individui con pregressa diagnosi oncologica.

---

## BIBLIOGRAFIA

1. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM.: Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep.* 1985;100(2):126-31
2. Bonetti A, Anedda A, Negri F, Lazzeroni D, Pescarenico MG, Batelli N, Pistelli M, Fiorella PL, Cascinu S: Linee guida dell'esercizio fisico in Oncologia. *Med Sport* 2013; 66(suppl. 1-2):1-43
3. Leitzmann M, Powers H, Anderson AS, Scoccianti C, Berrino F, Boutron-Ruault MC, Cecchini M, Espina C, Key TJ, Norat T, Wiseman M, Romieu I: European Code against Cancer 4th edition: Physical activity and cancer. *Cancer Epidemiol.* 2015;39 Suppl 1:S46-55. doi: 10.1016/j.canep.2015.03.009
4. International Agency for Research on Cancer: World Cancer Report 2014
5. Piercy KL, Troiano RP, Ballard RM, Carlson SA, Fulton JE, Galuska DA, George SM, Olson RD: The Physical Activity Guidelines for Americans. *JAMA.* 2018 Nov 20;320(19):2020-2028. doi: 10.1001/jama.2018.14854
6. Wanner M, Hartmann C, Pestoni G, Martin BF, Siegrist M, Martin-Diener E: Validation of the Global Physical Activity Questionnaire for self-administration in a European context. *BMJ Open Sport Exerc Med* 2017;3:e000206. doi:10.1136/bmjsem-2016-000206
7. Mannocci A, Di Thiene D, Del Cimmuto A, Masala D, Boccia A, De Vito E, La Torre G: International Physical Activity Questionnaire: validation and assessment in an Italian sample. *IJPH -2010, Volume 7, Number 2:369-376*
8. Amireault S, Godin G, Lacombe J, Sabiston CM: The use of the Godin-Shephard Leisure-Time Physical Activity Questionnaire in oncology research: a systematic review. *BMC Medical Research Methodology* 2015; 15:60
9. Schrack JA, Gresham G, Wanigatunga AA: Understanding physical activity in cancer patients and survivors: new methodology, new challenges, and new opportunities. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2017; 3: a001933
10. Friedenreich CM, Shaw E, Neilson HK, Brenner DR: Epidemiology and biology of physical activity and cancer recurrence. *J Mol Med (Berl).* 2017 Oct;95(10):1029-1041. doi: 10.1007/s00109-017-1558-9
11. Adraskela K, Veisaki E, Koutsilieris M, Philippou A: Physical Exercise Positively Influences Breast Cancer Evolution. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(6):408-417. doi: 10.1016/j.clbc.2017.05.003. Epub 2017 May 19
12. Thomas RJ, Kenfield SA, Jimenez A: Exercise-induced biochemical changes and their potential influence on cancer: a scientific review. *Br J Sports Med* 2017;51:640-644. doi:10.1136/bjsports-2016-096343
13. Fassier P, Zelek L, Partula V, Srouf B, Bachmann P, Touillaud M, Druesne-Pecollo N, Galan P, Cohen P, Hoarau H, Latino-Martel P, Menai M, Oppert JM, Hercberg S, Deschasaux M, Touvier M: Variations of physical activity and sedentary behavior between before and after cancer diagnosis. Results from the prospective population-based NutriNet-Santé cohort. *Medicine* 2016;95:40(e4629)
14. James EL, Stacey FG, Chapman K, Boyes AW, Burrows T, Girgis A, Asprey G, Bisquera A, Lubans DR: Impact of a nutrition and physical activity intervention (ENRICH: Exercise and Nutrition Routine Improving Cancer Health) on health behaviors of cancer survivors and carers: a pragmatic randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2015;15:710. DOI 10.1186/s12885-015-1775-y
15. Valdivieso M, Kujawa AM, Jones T, Baker LH: Cancer Survivors in the United States: a Review of the Literature and a Call to Action. *Int.J.Med.Sci.* 2012; 9(2): 163-173
16. Tralongo P, Pescarenico MG, Surbone A, Bordonaro S, Berretta M, DI Mari A: Physical needs of long-term cancer patients. *Anticancer Res.* 2017;37(9):4733-4746
17. Wang Y, Song H, Yin Y, Feng L: Cancer Survivors Could Get Survival Benefits from Postdiagnosis Physical Activity: A Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019; 2019: 1940903. Published online 2019 Oct 24. doi: 10.1155/2019/1940903
18. Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Nonrandomised Studies in Meta-analyses. Ottawa: Ottawa Hospital Research Institute.

- Available at [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp) accessed 17 feb 2014.
19. Friedenreich CM, Stone CR, Cheung WY, Hayes SC: Physical Activity and Mortality in Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JNCI Cancer Spectr.* 2020 Feb; 4(1): pkz080. Published online 2019 Oct 17. doi: 10.1093/jncics/pkz080
  20. Schmid D, Leitzmann MF: Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol.* 2014;25(7):1293-311. doi: 10.1093/annonc/mdu012. Epub 2014 Mar 18
  21. Li T, Wei S, Shi Y, Pang S, Qin Q, Yin J, Deng Y, Chen Q, Wei S, Nie S, Liu L: The dose-response effect of physical activity on cancer mortality: findings from 71 prospective cohort studies. *Br J Sports Med* 2015;0:1–8. doi:10.1136/bjsports-2015-094927
  22. Ibrahim EM, Al-Homaidh A: Physical activity and survival after breast cancer diagnosis: meta-analysis of published studies. *Med Oncol.* 2011;28(3):753-65. doi: 10.1007/s12032-010-9536-x.
  23. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR: Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Acta Oncol* 2015;54(5):635-54. doi: 10.3109/0284186X.2014.998275
  24. Spei ME, Samoli E, Bravi F, La Vecchia C, Bamia C, Benetou V: Physical Activity in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review and Meta-Analysis on Overall and Breast Cancer Survival. *Breast* 2019 Apr;44:144-152. doi: 10.1016/j.breast.2019.02.001.
  25. Qiu S, Jiang C, Zhou L: Physical activity and mortality in patients with colorectal cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer Prev.* 2020 Jan;29(1):15-26. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000511
  26. Peisch SF, Van Blarigan EL, Chan JM, Stampfer MJ, Kenfield SA: Prostate Cancer Progression and Mortality: A Review of Diet and Lifestyle Factors. *World J Urol* 2017 Jun;35(6):867-874. doi: 10.1007/s00345-016-1914-3.
  27. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, Powell KE, Macko R, Buchner D, Pescatello LS, Bloodgood B, Tennant B, Vaux-Bjerke A, George SM, Troiano RP and Piercy KL 2018 Physical Activity Guidelines Advisory: Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc.* 2019 Jun; 51(6): 1252–1261. doi: 10.1249/MSS.0000000000001937
  28. Friedenreich CM, Neilson HK, Farris MS, Courneya KS: Physical Activity and Cancer Outcomes: A Precision Medicine Approach. *Clin Cancer Res* 2016;22:4766-4775
  29. Bao PP, Zhao GM, Shu XO, Peng P, Cai H, Lu W, Zheng Y: Modifiable lifestyle factors and triple-negative breast cancer survival: a population-based prospective study. *Epidemiology* 2015;26:909–16
  30. Richman EL, Kenfield SA, Stampfer MJ, Paciorek A, Carroll PR, Chan JM: Physical activity after diagnosis and risk of prostate cancer progression: data from the Cancer of the Prostate Strategic Urologic Research Endeavor. *Cancer Res* 2011;71:3889–95
  31. Fong DYT, Ho JWC, Hui BPH, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SS, Cerin E, Chan WY, Leung IP, Lam SH, AJ Taylor AJ, Cheng KK: Physical activity for cancer survivors: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2012;344:e70 doi: 10.1136/bmj.e7
  32. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, Berlanstein DR, Topaloglu O, Gotay CC, Snyder C: Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors (Review). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Aug 15;(8):CD008465. doi: 10.1002/14651858.CD008465.pub2.
  33. Soares Falcetta F, de Araújo Vianna Träsel H, de Almeida FK, Rangel Ribeiro Falcetta M, Falavigna M, Dornelles Rosa D: Effects of physical exercise after treatment of early breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170(3):455-476. doi: 10.1007/s10549-018-4786-y
  34. Lu G, Zheng J, Zhang L: The effect of exercise on aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms in breast cancer survivors :a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2020 Apr;28(4):1587-1596. doi: 10.1007/s00520-019-05186-1. Epub 2019 Dec 18.
  35. Roberts KE, Rickett K, Feng S, Vagenas D, Woodward N: Exercise therapies for preventing or treating aromatase inhibitor-induced musculoskeletal symptoms in early breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 1. Art. No.: CD012988..

36. Eyl RE, Xie K, Koch-Gallenkamp L, Brenner H, Arndt V: Quality of life and physical activity in longterm ( $\geq 5$  years post diagnosis) colorectal cancer survivors - systematic review *Health Qual Life Outcomes*. 2018 Jun 1;16(1):112. doi: 10.1186/s12955-018-0934-7.w
37. Brown JC, Troxel AB, Ky B, Damjanov N, Zemel BS, Rickels MR, Rhim AD, Rustgi AK, Courneya KS, Schmitz KH: Dose-response Effects of Aerobic Exercise Among Colon Cancer Survivors: A Randomized Phase II Trial. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(1):32-40. doi: 10.1016/j.clcc.2017.06.001
38. Brown JC, Rhim AD, Manning SL, Brennan L, Mansour AI, Rustgi AK, Damjanov N, Troxel AB, Rickels MR, Ky B, Zemel BS, Courneya KS, Schmitz KH: Effects of exercise on circulating tumor cells among patients with resected stage I-III colon cancer. *PLoS One*. 2018 Oct 17;13(10):e0204875. doi: 10.1371/journal.pone.0204875. eCollection 2018
39. Brown JC, Zemel BS, Troxel AB, Rickels MR, Damjanov N, Ky B, Rhim AD, Rustgi AK, Courneya KS, Schmitz KH: Dose-response effects of aerobic exercise on body composition among colon cancer survivors: a randomised controlled trial. *Br J Cancer*. 2017;117(11):1614-1620. doi: 10.1038/bjc.2017.339
40. Brown JC, Damjanov N, Courneya KS, Troxel AB, Zemel BS, Rickels MR, Ky B, Rhim AD, Rustgi AK, Schmitz KH: A randomized dose-response trial of aerobic exercise and health-related quality of life in colon cancer survivors. *Psychooncology*. 2018;27(4):1221-1228. doi: 10.1002/pon.4655
41. McGettigan M, Cardwell CR, Cantwell MM, Tully MA: Physical activity interventions for disease-related physical and mental health during and following treatment in people with non-advanced colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Review 2020, Issue 5. Art.No.: CD012864.*
42. Yunfeng G, Weiyang H, Xueyang H, Yilong H, Xin G: Exercise overcome adverse effects among prostate cancer patients receiving androgen deprivation therapy. An update meta-analysis. *Medicine* 2017; 96:27(e7368)
43. Gardner JR, Livingston PM, Fraser SF: Effects of exercise on treatment-related adverse effects for patients with prostate cancer receiving androgen-deprivation therapy: a systematic review. *J Clin Oncol*. 2014;32(4):335-46. doi: 10.1200/JCO.2013.49.5523
44. Segal R, Zwaal C, Green E, Tomasone JR, Loblaw A, Petrella T, Exercise for People with Cancer Guideline Development Group: Exercise for people with cancer: a systematic review. *Curr Oncol*. 2017 Aug;24(4):e290-e315. doi: 10.3747/co.24.3619. Epub 2017 Aug 31
45. Rogers LQ, Courneya KS, Anton PM, Hopkins-Price P, Verhulst S, Vicari SK, Robbs RS, Mocharnuk R, McAuley E: Effects of the BEAT Cancer physical activity behavior change intervention on physical activity, aerobic fitness, and quality of life in breast cancer survivors: a multicenter randomized controlled trial. *Breast Cancer Res Treat* 2015;149(1): 109–119. doi:10.1007/s10549-014-3216-z.
46. Wong JN, McAuley E, Trinh L: Physical activity programming and counseling preferences among cancer survivors: a systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2018 Jun 7;15(1):48. doi: 10.1186/s12966-018-0680-6
47. Fuller JT, Hartland MC, Maloney LT, Davison K: Therapeutic effects of aerobic and resistance exercises for cancer survivors: a systematic review of meta-analyses of clinical trials. *Br J Sports Med* 2018;0:1–11. doi:10.1136/bjsports-2017-098285
48. Kampshoff CS, Chinapaw MJM, Brug J, Twisk JW, Schep G, Nijziel MR, van Mechelen W, Buffart LM: Randomized controlled trial of the effects of high intensity and low-to-moderate intensity exercise on physical fitness and fatigue in cancer survivors: results of the Resistance and Endurance exercise After ChemoTherapy (REACT) study. *BMC Medicine* 2015;13:275 DOI 10.1186/s12916-015-0513-2
49. Kampshoff CS, Van Dongen JM, Van Mechelen W, Schep G, Vreugdenhil A, Twisk JWR, Bosmans JE, Brug J, Chinapaw MJM, Buffart LM: Long-term effectiveness and cost-effectiveness of high versus low-to-moderate intensity resistance and endurance exercise interventions among cancer survivors. *J Cancer Surviv*. 2018 Jun;12(3):417-429. doi: 10.1007/s11764-018-0681-0
50. Sweegers MG, Altenburg TM, Chinapaw MJ, Kalter J, Verdonck-de Leeuw IM, Courneya KS, Newton RU, Aaronson NK, Jacobsen PB, Brug J, Buffart LM: Which exercise prescriptions

- improve quality of life and physical function in patients with cancer during and following treatment? A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Sports Med* 2018;52:505–513. doi:10.1136/bjsports-2017-097891
51. Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, Irwin ML, Wolin KY, Segal RJ, Lucia A, Schneider CM, von Gruenigen VE, Schwartz AL, American College of Sports Medicine: American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc.* 2010;42(7):1409-26. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181e0c112
  52. Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J, May AM, Schwartz AL, Courneya KS, Zucker DS, Matthews CE, Ligibel JA, Gerber LH, Morris GS, Patel AV, Hue TF, Perna FM, Schmitz KH: Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc.* 2019 Nov;51(11):2375-2390. DOI: 10.1249/MSS.0000000000002116
  53. Van Roekel EH, Bours MJ, Breedveld-Peters JJ, Meijer K, Kant I, Van Den Brandt PA, Sanduleanu S, Beets GL, Weijenberg MP: Light Physical Activity Is Associated with Quality of Life after Colorectal Cancer. *Med Sci Sports Exerc.* 2015;47(12):2493-503. doi: 10.1249/MSS.0000000000000698
  54. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Buchanan TA, Spicer DV, Tripathy D, Bernstein L, Mortimer JE: Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Metabolic Syndrome, Sarcopenic Obesity, and Circulating Biomarkers in Overweight or Obese Survivors of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol* 2018;36:875-883
  55. Baumann FT, Reike A, Reimer V, Schumann M, Hallek M, Taaffe DR, Newton R, Galvao DA: Effects of physical exercise on breast cancer-related secondary lymphedema: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat.* 2018;170(1):1-13. doi: 10.1007/s10549-018-4725-y
  56. Schmitz KH, Troxel AB, Dean LT, DeMichele A, Brown JC, Sturgeon K, Zhang Z, Evangelisti M, Spinelli B, Kallan MJ, Denlinger C, Cheville A, Winkels RM, Chodosh L, Sarwer DB: Effect of Home-Based Exercise and Weight Loss Programs on Breast Cancer-Related Lymphedema Outcomes Among Overweight Breast Cancer Survivors: The WISER Survivor Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Aug 15;5(11):1605-13. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2109.
  57. Duregon F, Vendramin B, Bullo V, Gobbo S, Cugusi L, Di Blasio A, Neunhaeuserer D, Zaccaria M, Bergamin M, Ermolao A: Effects of exercise on cancer patients suffering chemotherapy-induced peripheral neuropathy undergoing treatment: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2018 Jan;121:90-100. doi: 10.1016/j.critrevonc.2017.11.002.
  58. Jones LW: Evidence-based risk assessment and recommendations for physical activity clearance: cancer. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.* 2011;36: S101–S112
  59. Wolin KY, Schwartz AL, Matthews CE, Courneya KS, Schmitz KH: Implementing the Exercise Guidelines for Cancer Survivors. *J Support Oncol.* 2012;10(5):171–177. doi:10.1016/j.suponc.2012.02.001
  60. Jones LW, Eves ND, Peppercorn J: Pre-exercise screening and prescription guidelines for cancer patients. *Lancet Oncol.* 2010 October ; 11(10): 914–916. doi:10.1016/S1470-2045(10)70184-4

## 5 Artralgie da inibitori dell'aromatasi e indicazioni all'uso dell'agopuntura

Gli inibitori delle aromatasi (IA) di terza generazione sono la prima linea di trattamento nelle donne in postmenopausa con carcinoma della mammella positivo ai recettori estrogeni.

Gli IA possono determinare la comparsa di effetti tossici con un impatto significativo sulla qualità della vita delle pazienti. Gli effetti più frequentemente riferiti degli IA sono i sintomi muscoloscheletrici, i problemi cognitivi e i sintomi vasomotori (1).

Tra questi sintomi le artralgie sono particolarmente disturbanti e frequenti potendosi presentare con una prevalenza stimata tra il 20 e il 74% dei casi (stima complessiva 46%, IC 95% 40-52%) (2). Le artralgie correlate ad assunzione di IA (AIIA) si caratterizzano per dolore o rigidità delle articolazioni che non è causata da artrosi. Di solito i sintomi hanno insorgenza bilaterale con dolori simmetrici alle mani, ginocchia, anche, colonna lombare, spalle e/o ai piedi, caratteristica è la rigidità mattutina e l'interferenza con il sonno. La sindrome così descritta insorge tipicamente entro i primi 2 mesi dall'inizio del trattamento e si risolve di solito alla sospensione. Può comportare la sospensione prematura della terapia (3) La cronicità del sintomo in donne con età spesso avanzata e frequenti comorbidità come artrosi e osteoporosi fa sì che si tenda a considerare l'uso di analgesici al bisogno per i dolori più intensi ma vi è incertezza nella indicazione di una terapia analgesica cronica con antiinfiammatori per la loro relative tossicità gastrica, renale e cardiaca e con oppioidi anche in considerazione dei possibili effetti cognitivi e in generale per il carico di effetti collaterali. Il paracetamolo eventualmente in combinazione con un oppioide a basso dosaggio come ossicodone e codeina è spesso utilizzato da queste donne in modo occasionale e discontinuo ma non si hanno dati sulla efficacia e sul controllo complessivo dei sintomi da studi clinici controllati. È importante sottolineare che gli studi sulla sindrome artralgica da IA spesso sono complicati dalla imprecisa definizione della sindrome stessa.

I trattamenti per i quali sono disponibili studi clinici di sufficiente qualità (4,5) includono: testosterone, eterocoxib, vitamina D, O3FA, alcuni trattamenti complementari, esercizio fisico e agopuntura (elettro agopuntura e agopuntura manuale) e la duloxetina in un recente trial randomizzato e controllato verso placebo (6) Henry et al 2018). In questa raccomandazione si focalizza l'attenzione sull'utilità

dell'agopuntura che è stata oggetto di un centro numero di trial clinici usando il PICO descritto nella Tabella 1.

**Quesito 9:** *In pazienti con tumore della mammella con artralgie da assunzione di inibitori delle aromatasi gli interventi di agopuntura (Agopuntura ad ago, Elettroagopuntura, Agopuntura auricolare) verso l'agopuntura sham o nessun trattamento sono indicati per ridurre l'intensità del dolore misurata con metodi validati entro tempi definiti (ad esempio 1 settimana), per ridurre l'uso di farmaci analgesici e aumentare la Qualità della vita e la Soddisfazione dei pazienti?*

Dei 52 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 4 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Tra i trial considerati due mostrano un effetto positivo dell'agopuntura (7,8). La meta-analisi (11) effettuata sui due soli studi che la permettevano, quello di Crew et (7) e quello di Mao et al (8) conferma un effetto anche se modesto. Lo studio di Crew del 2010 (7) è un confronto tra agopuntura auricolare e reinserimento di aghi superficiali in punti aspecifici non di agopuntura e ha coinvolto 51 donne in postmenopausa affette da carcinoma della mammella con AIIA. La intensità media del dolore peggiore è inferiore (3.0) nel gruppo di trattamento rispetto al gruppo di controllo (5.5) la differenza tra i due gruppi è di 1.9 in media con intervalli di confidenza del 95% da -3.19 a 0.77. Anche variabili secondarie confermano risultati positivi utilizzando l'interferenza del dolore sulle attività quotidiane e scale specifiche per l'artrosi e per la compromissione dell'uso delle mani. .

**Limiti:** nei quattro studi randomizzati sull'agopuntura o elettro-agopuntura si riscontra una buona qualità metodologica per quanto riguarda la cecità, l'assegnazione del trattamento, il selective reporting e la precisione rispetto all'attrito.

Nello studio di Mao (9) la sham acupuncture risulta egualmente efficace della agopuntura ed entrambe riducono il dolore significativamente rispetto alla condizione dei pazienti in lista di attesa (waiting list WL in tabella 2) la discussione degli autori se la sham agopuntura possa considerarsi inerte dal punto di vista fisiologico trova dei limiti in quanto nessun placebo è "fisiologicamente neutrale". Un risultato simile si ha anche nello studio di Bao et al (10) Il trial di Hershman (8) ha interessato 226 pazienti in

postmenopausa o in blocco ormonale con carcinoma della mammella e AIIA e ha confrontato agopuntura manuale rispetto a 2 gruppi di controllo: uno senza terapia in lista di attesa per trattamento e uno trattato con aghi inseriti superficialmente in punti non attivi (sham). Il dolore peggiore a sei settimane era ridotto di 2.05 punti nel gruppo di trattamento e di 1.07 e 0.99 nei due gruppi di controllo le differenze nel punteggio erano pari a 0.92 (IC 95% = 0.20-1.65) tra agopuntura e sham e di 0.96 (IC 95% = 0.24-1.67) tra agopuntura e lista d'attesa. Risultati positivi sono evidenti anche dalle analisi sugli outcome secondari sulla interferenza del dolore e su scale specifiche per l'artrosi e la disabilità delle mani. Alcuni risultati positivi del trattamento si potevano registrare anche a 12 e 24 settimane. Il rilievo clinico delle differenze osservate non va sottovalutato infatti la differenza statisticamente significativa di 1 punto circa tra agopuntura e gruppi di controllo in realtà corrisponde a una differenza individuale di almeno 2 punti tra inizio e fine terapia nel 58% dei casi con agopuntura rispetto al 33 e 31% nei gruppi di controllo. In entrambi i trial positivi la maggioranza di coloro che ricevevano agopuntura credeva di ricevere vera agopuntura (68 e 90%) mentre questo avveniva in minoranza per minoranza coloro che ricevevano il trattamento sham di controllo (36 e 57% rispettivamente).

**Limiti:** il rischio di bias appare rispetto al mascheramento in cieco della terapia e quindi di un effetto placebo legato all'aspettativa, riducendo quindi la qualità attribuibile alla evidenza prodotta. Dovrebbe essere evidente che la percezione o la convinzione di ricevere il trattamento "vero" in un trial controllato contro placebo produce un'aspettativa positiva mentre quella di ricevere il placebo una negativa e quindi il bilanciamento della associazione soggettiva tra trattamento ricevuto e trattamento sperimentale è un requisito per pareggiare l'effetto placebo nei bracci di studio.

**Accettabilità:** l'accettabilità del trattamento appare buona. L'effetto collaterale più frequente è stato il dolore da inserzione degli aghi segnalato da una piccola percentuale di pazienti (13%) secondo lo studio pilota di Crew (12). Un recente studio osservazionale (13) dimostra che le donne con AIIA preferiscono il trattamento farmacologico nel 26% dei casi l'agopuntura nel 27% e non hanno preferenze nel 47%. Il trial di Henry et al (6) che dimostra l'efficacia della duloxetina in questa indicazione offre un'alternativa farmacologica con tutte le implicazioni per i costi, gli effetti collaterali e le modalità di cura che differenziano il farmaco dal trattamento non farmacologico. Le preferenze della paziente devono quindi

poter concorrere in modo determinante alla scelta di una terapia che ha un risultato soggettivo e evidenze comparabili

**Costo:** Anche le considerazioni di costo efficacia sembrano favorevoli considerando però evidenze indirette che derivano dal campo della terapia sintomatica dell'artrosi (14).

**Bilancio beneficio/danno:** non sembrano esserci danni attesi a fronte di un beneficio potenzialmente significativo.

In assenza di nuovi dati della letteratura, alcune revisioni sistematiche e metanalisi recenti riportano conclusioni contraddittorie ma non modificano sostanzialmente le nostre conclusioni. (5, 15, 16, ).

| Qualità Globale delle prove             | Raccomandazione clinica  | Forza della raccomandazione  |
|---|--|------------------------------|
| <b>BASSA</b>                            | In popolazione con artralgie in corso di terapia con inibitori delle aromatasi un trattamento con agopuntura manuale può essere preso in considerazione come prima opzione (7-10). | <b>Condizionata a favore</b> |
| <b>COI: nessun conflitto dichiarato</b> |  |                              |

## Bibliografia

1. Ganz PA, Petersen L, Bower JE, et al. Impact of adjuvant endocrine therapy on quality of life and symptoms: observational data over 12 months from the Mind-Body Study. *J Clin Oncol.* 2016;34:816-24
2. Beckwée D, Leysen L, Meuwis K, et al. Prevalence of aromatase inhibitor-induced arthralgia in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2017;25:1673-86
3. Henry NL, Speth K, Lintermans A, et al. Associations between patient and anthropometric characteristics and aromatase inhibitor discontinuation. *Clin Breast Cancer.* 2017;17(5):350-5
4. Roberts K, Rickett K, Greer R, et al. Management of aromatase inhibitor induced musculoskeletal symptoms in postmenopausal early breast cancer: a systematic review and metanalysis. *Critical Rev Oncol/Hematol.* 2017;111:66-8
5. Kim T, Kang JW, Lee TH. Therapeutic options for aromatase inhibitor-associated arthralgia in breastcancer survivors: A systematic review of systematic reviews, evidencemapping, and network meta-analysis. *Maturitas* 2018;118:29-37
6. Henry NL, Unger JM, Schott AF. Randomized, multicenter, placebo-controlled clinical trial of duloxetine versus placebo for aromataseinhibitor-associated arthralgias in early-stage breast cancer: SWOG S1202e. *J Clin Oncol.* 2018;36:326-32.
7. Crew KD, Capodice JL, Greenlee H, et al. Randomized, blinded, sham-controlled trial of acupuncture for the management of aromatase inhibitor-associated joint symptoms in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:1154-60
8. Hershman DL, Unger JM, Greenle H, et al. Effect of acupuncture vs sham acupuncture or waitlist control on joint pain related to aromatase inhibitors among women with early-stage breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2018;320:167-76
9. Mao JJ, Xie SX, Farrar JT, et al. A randomised trial of electroacupuncture for arthralgia related to aromatase inhibitor use. *Eur J Cancer.* 2014;50:267-76
- 10 Bao T, Cai L, Giles JT, Gould J, Tarpinian K, Betts K, Medeiros M, Jeter S, Tait N, Chumsri S, Armstrong DK, Tan M, Folkerd E, Dowsett M, Singh H, Tkaczuk K, Stearns V. A dual-center randomized controlled double blind trial assessing the effect of acupuncture in reducing musculoskeletal symptoms in breast cancer patients taking aromatase inhibitors. *Breast Cancer Res Treat.* 2013 Feb;138(1):167-74. doi: 10.1007/s10549-013-2427-z. Epub 2013 Feb 8. PMID: 23393007; PMCID: PMC3594526.
11. Chen L, Lin CC, Huang TW, et al. Effect of acupuncture on aromatase inhibitor-induced arthralgia in patients with breast cancer: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Breast.* 2017;33:132-8
12. Crew KD, Capodice JL, Greenlee H, et al. Pilot study of acupuncture for the treatment of joint symptoms related to adjuvant aromatase inhibitor therapy in postmenopausal breast cancer patients. *J Cancer Surviv.* 2007; 1: 283–91
13. Bao T, Li SQ, Dearing JL, et al. Acupubture versus medication a cross sectional study of breast cancer survivors. *Acupunct Med.* 2018;36:80–7.
14. Woods B, Mance A, Weatherky. Cost-effectiveness of adjunct non-pharmacological interventions for osteoarthritis of the knee. *PLoS One* 2017; 12(3):e0172749
15. Anand K, Niravath P. Acupuncture and Vitamin D for the Management of Aromatase Inhibitor-Induced Arthralgia. *Curr Oncol Rep.* 2019 Apr 17;21(6):51

---

16 . Liu X, Lu J, Wang G, Chen X, Xv H, Huang J, Xue M, Tang J. Acupuncture for Arthralgia Induced by Aromatase Inhibitors in Patients with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Integr Cancer Ther.* 2021 Jan-Dec;20:1534735420980811. doi: 10.1177/1534735420980811. PMID: 33586504; PMCID: PMC7883140.

## 6 La Neurotossicità

La tossicità sul sistema nervoso periferico e centrale a breve e lungo termine rappresenta un evento frequente dei trattamenti oncologici, sia dei farmaci antineoplastici, anche quelli di ultima generazione, che del trattamento radioterapico, specie se combinati. Le complicanze neurologiche dei trattamenti antitumorali rappresentano un aspetto critico nella terapia dei pazienti oncologici, infatti la neurotossicità è uno dei fattori che più influenza la qualità di vita dei pazienti lungo sopravvivenuti. L'utilizzo di terapie antitumorali con nuovi meccanismi d'azione come le molecole target e l'immunoterapia con inibitori di check point ha portato all'osservazione di un largo spettro di nuove tossicità sul sistema nervoso centrale e periferico con meccanismi patogenetici ancora non del tutto chiariti.

Si distingue una neurotossicità sul Sistema Nervoso Periferico e una tossicità sul Sistema Nervoso Centrale.

### 6.1 Neurotossicità periferica

La neurotossicità periferica indotta da chemioterapici (CIPN) è una complicanza frequente e talvolta invalidante di molti agenti antitumorali che si verifica in circa il 30-40% dei pazienti trattati con farmaci chemioterapici neurotossici. I farmaci che più frequentemente sono coinvolti nell'insorgenza di neuropatie periferiche sono i composti del platino (cisplatino, oxaliplatino e meno frequentemente il carboplatino), talidomide, bortezomib, taxani e alcaloidi della vinca (1).

In letteratura esiste un ampio dibattito su quali siano gli strumenti di valutazione della neurotossicità periferica più idonei e meno dipendenti dal giudizio soggettivo dell'operatore. Le scale di valutazione della neurotossicità comunemente utilizzate nei trials clinici oncologici (CTCAE) non sono dotate di una sufficiente sensibilità nell'identificare il profilo clinico delle differenti neuropatie indotte da chemioterapici e di graduare la severità dei sintomi (2). Recentemente sono stati proposti strumenti di valutazione della neurotossicità periferica che includono misure quantitative, valutazioni neurologiche e neurofisiologiche (Total Neuropathy Score clinical version, TNSc) (3).

**Quesito 10:** *Nei pazienti con polineuropatia indotta da chemioterapici, un approccio valutativo*

*multimodale, che include misurazioni strumentali neurofisiologiche e strumenti patient-based (patient reported outcome, PRO), consente una migliore valutazione della severità della neurotossicità periferica e del suo impatto sulla qualità della vita del paziente rispetto agli strumenti comunemente utilizzati nella pratica clinica (CTCAE)?*

Dei 2976 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 6 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

In una recente revisione sistematica di trials randomizzati sulle neuropatie indotte da chemioterapici su 38 articoli analizzati il 54% utilizzava come misure di outcome strumenti patient-reported, mentre il 37% utilizzava misure di outcome physician-based o strumentali (4). In un'analisi secondaria del database del CT-PeriNomS study-group, che include 281 pazienti con neuropatia indotta da chemioterapici, è stata confrontata la percezione soggettiva dei pazienti della severità dei sintomi neuropatici con la valutazione clinica oncologica e la misurazione obiettiva del danno neurologico (5). Lo studio ha documentato che l'interpretazione clinica delle percezioni soggettive riportate dai pazienti è scarsamente correlata con il livello di alterazione neurologica. Lo studio sottolinea la necessità di individuare misure di outcome validate negli studi clinici sulla neurotossicità periferica da farmaci antitumorali e le possibili criticità nell'utilizzo di strumenti PRO (5). Più recentemente, lo stesso gruppo cooperativo internazionale ha pubblicato uno studio prospettico su 254 pazienti valutati longitudinalmente, confrontando strumenti di valutazione patient-based (questionario compilato dal paziente FACT/GOG-NTX ) e physician-based (TNS e TNSn). Lo studio dimostra una buona correlazione tra le diverse misure utilizzate (6).

Gli strumenti PRO (incluso il questionario sulla neurotossicità periferica EORTC QLQ-CIPN20) utilizzati in diversi studi indicano un rilevante impatto delle neuropatie periferiche indotte da chemioterapici sulla qualità di vita dei pazienti. Uno studio prospettico multicentrico su un'ampia popolazione di pazienti affetti da CIPN ha dimostrato l'elevata sensibilità di strumenti PRO (EORTC QLQ-CIPN20) confrontati con strumenti clinici concludendo sulla necessità di integrare le misure obiettive con quelle PRO per una corretta valutazione della severità e della qualità delle neuropatie indotte da chemioterapici (7). La validità e sensibilità di strumenti PRO è stata inoltre confermata in uno studio retrospettivo su un'ampia coorte di pazienti affetti da CIPN valutati con EORTC QLQ-CIPN20 e NCI Common Terminology Criteria for

Adverse Events scale (8).

Uno studio multicentrico prospettico longitudinale pubblicato nel 2019, su 343 pazienti affetti da neuropatia periferica indotta da diversi chemioterapici valutati con diverse modalità di assessment, inclusi strumenti PROMs (FACT/GOG-Ntx; EORTC-CIPN20) misurazioni obiettive conduzione nervosa e scale physician-based (NCI-CTCAE; WHO-CIPN), riporta una moderata/bassa correlazione tra i diversi strumenti di valutazione e conclude con la necessità di una loro integrazione nella pratica clinica (9)

**Limiti:** In generale gli studi clinici sulle polineuropatie indotte da chemioterapici soffrono di limiti metodologici legati alla non omogeneità delle misure di outcome utilizzate, a numerosità limitata e a un elevato tasso di pazienti che interrompono precocemente i trattamenti.

**Bilancio beneficio/danno:** Attualmente quindi, un approccio valutativo multimodale, che include misurazioni strumentali neurofisiologiche e strumenti *patient-based* (*patient reported outcome*, PRO) sembra essere il più adeguato per una valutazione obiettiva del danno neuroperiferico integrata con una valutazione della percezione soggettiva del paziente (5,6).

| Qualità Globale delle prove             | Raccomandazione clinica  | Forza della raccomandazione |
|---|--|-----------------------------|
| Molto bassa                             | Nella valutazione clinica della neurotossicità periferica indotta da chemioterapici, l'integrazione di misure <i>patient-based</i> (PRO- EORTC CIPN 20) con misure <i>physician-based</i> (CTC-TNSc, FACT/GOG-NTX) può essere presa in considerazione come prima opzione (4,5,6-9) | Condizionata a favore       |
| <b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b> |  |                             |

### **Neuroprotezione**

Numerosi studi hanno valutato l'efficacia di diverse sostanze come neuroprotettori del danno neuroperiferico indotto da farmaci. In particolare, sono stati studiati farmaci con azione prevalentemente antiossidante (acido alfa lipoico, vitamina B, vitamina E, Amifostina, Org 2766, acetyl-carnitina) e

antinevralgica (amitriptilina, carbamazepina e altri) ma nessuno studio ha raggiunto risultati conclusivi (10). Una revisione Cochrane ha analizzato 29 trials randomizzati controllati con placebo che valutavano l'efficacia della neuroprotezione di 9 sostanze nel prevenire o ridurre la neurotossicità periferica indotta da cisplatino e derivati. Negli studi analizzati sono stati evidenziati rischi di bias per il campione limitato di pazienti e l'utilizzo di misure di outcome non quantitative e disomogenee (11). Analogamente, le linee guida ASCO sulla prevenzione e il trattamento delle CIPN pubblicate nel 2014 analizzano 48 trials randomizzati che esplorano strategie farmacologiche di neuroprotezione e di trattamento sintomatico (10). I 42 trials finalizzati all'identificazione di neuroprotettori risultano avere importanti limitazioni dovute al basso numero di pazienti reclutati e all'ampia variabilità delle misure di outcome. Le linee guida ASCO concludono che sulla base della bassa qualità degli studi analizzati non esistono attualmente strategie farmacologiche di prevenzione basate su evidenze scientifiche valide (10).

### *Trattamento sintomatico*

**QUESITO 11 GRADE: Dovrebbe il trattamento farmacologico sintomatico vs nessun trattamento essere utilizzato per pazienti con dolore neuropatico da polineuropatia indotta da chemioterapici?**

#### **RACCOMANDAZIONE:**

**Nei pazienti con dolore neuropatico da polineuropatia indotta da chemioterapici il trattamento farmacologico sintomatico può essere preso in considerazione.**

**Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE**

#### **Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 72 records.

Sono stati acquisiti 16 records in full-text, di cui 7 esclusi poichè non aderenti al PICO, 4 esclusi per dati non estraibili. Sono stati inclusi 5 studi.

Lo studio di Barton et al ha arruolato 150 pazienti con dolore neuropatico da chemioterapia, 75 randomizzati a intervento con gel a base di baclofene, amitriptilina e ketamina, e 75 randomizzati a placebo.

Lo studio di Farschian et al. ha arruolato 156 pazienti con dolore neuropatico da chemioterapia, 52 randomizzati a intervento con duloxetina, 52 randomizzati a intervento con venlafaxina e 52 a placebo.

Per questo studio le analisi sono state eseguite estraendo i dati del braccio di duloxetina, come intervento, poichè il medesimo trattamento è stato valutato anche in altri studi.

Lo studio di Gewandtedr et al. ha arruolato 462 pazienti, con dolore neuropatico da chemioterapia. Di questi, 229 sono stati randomizzati a intervento con crema a base di ketamina e amitriptilina e 233 a placebo.

Lo studio di Kautio et al. ha arruolato 33 pazienti con dolore neuropatico da chemioterapia. Di questi, 17 sono stati randomizzati a intervento con amitriptilina e 16 a placebo.

Lo studio di Rao et al. ha arruolato 125 pazienti con dolore neuropatico da chemioterapia. Di questi, 63

sono stati randomizzati a intervento con Lamotrigina e 62 a placebo.

Lo studio di Barton et al. ha registrato 5 casi di confusione nel gruppo di intervento, rispetto a 3 casi nel gruppo di controllo; 2 casi di riduzione della coscienza in entrambi i bracci; 16 casi di rash cutaneo nel gruppo di intervento rispetto a 10 casi nel gruppo di controllo; 17 casi di xerostomia nel gruppo di intervento rispetto a 22 nel gruppo di controllo.

Lo studio di Gewandter et al. ha registrato 18 casi di eventi avversi neurologici nel gruppo di intervento e 13 nel gruppo di controllo.

Lo studio di Rao et al ha registrato 3 casi di rash cutaneo nel gruppo di intervento e nessun caso nel gruppo di controllo.

**Bilancio beneficio/danno:** Il Panel ha giudicato che il bilancio beneficio/danno per quanto riguarda la raccomandazione del trattamento farmacologico sintomatico del dolore neuropatico da polineuropatia indotta da chemioterapici, sia probabilmente a favore dell'intervento farmacologico, pur con la ristrettezza dei dati di AEs riportati negli studi.

#### **Implicazioni per le ricerche future**

Sono necessari studi randomizzati per valutare l'attività terapeutica dei diversi farmaci utilizzati nel trattamento sintomatico delle neuropatie indotte da chemioterapici, che utilizzino strumenti di assessment validati e confrontabili.

#### **Qualità delle evidenze:**

BASSA. Il limite principale è costituito dalla imprecisione delle stime, dovuta alla bassa numerosità campionaria e agli ampi intervalli di confidenza riportati.

#### **COI: Nessun conflitto dichiarato**

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli della raccomandazione vedi Appendice I

## **6.2 Neurotossicità cognitiva**

Numerosi studi segnalano nei pazienti oncologici trattati con chemioterapia e/o radioterapia encefalica l'insorgenza di deficit cognitivi con alterazione prevalentemente di funzioni quali memoria, concentrazione, attenzione e funzioni esecutive. Questi deficit sono stati osservati e studiati particolarmente in popolazioni di pazienti affette da neoplasia mammaria e sottoposte a chemioterapia e sono stati raggruppati sotto il termine di "chemofog" o "chemobrain" (11).

I deficit cognitivi hanno un importante impatto sull'indipendenza funzionale e sulla qualità di vita dei pazienti. Misurazioni neuropsicologiche longitudinali indicano un'incidenza di declino cognitivo dopo trattamento chemioterapico in elevate percentuali di pazienti affette da neoplasia mammaria (20-60% in

diverse casistiche) (12). Deficit cognitivi sono stati anche osservati in altre popolazioni di pazienti trattati con chemioterapia (neoplasie testicolari e intestinali). La neurotossicità cognitiva indotta dai trattamenti oncologici è generalmente transitoria nella maggioranza dei pazienti ma, particolarmente nei pazienti lungo-viventi e in presenza di fattori di rischio soggettivi (età, comorbidità e fattori genetici come il polimorfismo di apolipoproteina E) il deterioramento cognitivo può persistere e influenzare negativamente le capacità sociali e lavorative e la qualità di vita (13).

Le conoscenze sui meccanismi patogenetici alla base dei deficit cognitivi indotti da chemioterapici sono ancora incomplete ma molti autori concordano sulla correlazione tra declino cognitivo e alterazione della neurogenesi con ridotta proliferazione dei progenitori neurali, alterata neurogenesi nei circuiti ippocampali e tossicità diretta dei chemioterapici su oligodendrociti e sostanza bianca. Alcuni studi hanno documentato alterazioni mieliniche, in pazienti trattati con chemioterapia sistemica a dosi standard e ad alte dosi, sia a distanza di pochi mesi che dopo 10 anni dal trattamento (14). Esiste un'ampia letteratura sulla correlazione tra deficit cognitivi e alterazioni morfologiche riscontrate con RM encefalica con evidenza di riduzione di volume della sostanza grigia, modificazioni della microstruttura della sostanza bianca e della connettività corticale dopo chemioterapia (15).

La corretta metodologia di valutazione dei deficit cognitivi indotti dai trattamenti antitumorali è un aspetto che richiede ancora una definizione basata su evidenze scientifiche di qualità e i dati di letteratura sono attualmente scarsi. La valutazione con test neuropsicologici longitudinali è considerata il metodo obiettivo scientificamente più valido ma misurazioni basate sulla percezione del paziente (*Patient-reported outcome*, PRO) che utilizzano diversi strumenti di *self-report assessment* di sintomi specifici (FACT-Cog, SF-36) o del loro impatto sulla qualità della vita (EORTC QLQ-C 30), sembrano avere una maggiore sensibilità nell'identificare la presenza di deficit cognitivi lievi/moderati e l'efficacia dei trattamenti (16).

Inoltre, esiste una documentata correlazione tra disturbi cognitivi (percepiti e/o obiettivi) e coesistenza di disturbi ansioso-depressivi, fatigue e disturbi del sonno, che richiedono quindi una valutazione attenta e un adeguato trattamento. (15)

**Quesito 12:** *Nei pazienti con deficit cognitivo indotto dai trattamenti antitumorali l'intervento farmacologico con farmaci psicostimolanti è raccomandato per ottenere un miglioramento delle funzioni cognitive e della qualità della vita?*

Dei 1214 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 3 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Negli ultimi anni sono state esplorate varie strategie di trattamento, sia a scopo di neuroprotezione che per il trattamento sintomatico del deficit cognitivo, con risultati controversi e non conclusivi. Tra i possibili trattamenti farmacologici alcuni psicostimolanti e farmaci antidemenza come metilfenidato, modafinil e memantina hanno mostrato modesta attività e il loro ruolo richiede ulteriori conferme in studi più ampi (17).

In particolare, l'efficacia della memantina nella neuroprotezione dei disturbi cognitivi in pazienti trattati con radioterapia Whole Brain è stata valutata in uno studio randomizzato, controllato con placebo in doppio cieco, su un'ampia popolazione di 508 pazienti con metastasi cerebrali. Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo principale rappresentato dalla valutazione cognitiva a 24 settimane (apprendimento verbale e memoria) ma ha mostrato un minor declino delle funzioni cognitive esaminate nel braccio trattato con memantina (18).

**Limiti:** Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo principale rappresentato dalla valutazione cognitiva a 24 settimane (apprendimento verbale e memoria) ma ha mostrato un minor declino delle funzioni cognitive esaminate nel braccio trattato con memantina (18). La potenza statistica dello studio è stata probabilmente compromessa dall'elevato numero di pazienti che hanno interrotto precocemente il follow-up.

Una meta-analisi comprensiva di 6 trials clinici randomizzati ha valutato l'impatto degli psicostimolanti nel trattamento dei disturbi cognitivi e sulla qualità di vita. Tre trials hanno studiato l'efficacia del metilfenidato su un totale di 244 pazienti e gli altri 3 trials sul modafinil in 146 pazienti affetti da tumori sistemici, esclusi tumori cerebrali primitivi o metastasi, sottoposti a trattamenti antineoplastici vari (esclusi i pazienti sottoposti a irradiazione cerebrale profilattica) (19).

**Limiti:** Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo principale nel quantificare il beneficio sulle performance cognitive dopo trattamento con psicostimolanti a causa di importanti differenze metodologiche tra gli studi. Tuttavia, un trial che ha impiegato il metilfenidato e due trials che hanno utilizzato il modafinil

hanno dimostrato un miglioramento di alcune funzioni cognitive (apprendimento verbale, memoria episodica, percezione visiva, attenzione), mentre nessun beneficio è stato riscontrato sulla qualità di vita (19).

**Bilancio beneficio/danno:** gli studi clinici sulla neuroprotezione del danno cognitivo con farmaci psicostimolanti in corso di trattamento radiante non hanno evidenziato risultati statisticamente significativi ma solo trend di miglioramento in alcuni domini neurocognitivi. Pertanto, in assenza di dati definitivi, il bilancio beneficio/danno è da considerarsi negativo.

| Qualità Globale delle prove             | Raccomandazione clinica  | Forza della raccomandazione |
|---|--|-----------------------------|
| Bassa                                   | Interventi farmacologici con farmaci psicostimolanti (metilfenidato, memantina, modafinil) non dovrebbero essere presi in considerazione nel trattamento dei deficit cognitivi indotti da trattamenti antitumorali. (17,18,19) | Condizionata a sfavore      |
| <b>COI: nessun conflitto dichiarato</b> |  |                             |

**Quesito 13:** *Nei pazienti con deficit cognitivo indotto dai trattamenti antitumorali la riabilitazione cognitiva e il training cognitivo sono efficaci sul recupero delle funzioni?*

Dei 1214 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 3 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Recenti studi randomizzati hanno documentato un'efficacia significativa di trattamenti di riabilitazione cognitiva e di interventi di training cognitivo-comportamentale nel miglioramento a medio termine di deficit cognitivi in pazienti oncologici, sia in pazienti affetti da neoplasie cerebrali che in pazienti oncologici (20,21).

Una meta-analisi di 10 RCT sull'efficacia della riabilitazione cognitiva e di tecniche di training cognitivo in pazienti oncologici non cerebrali, prevalentemente su popolazioni di pazienti con neoplasia mammaria,

descrive un significativo effetto sia del trattamento riabilitativo che del training cognitivo. Gli studi selezionati presentano limiti metodologici sia per il basso numero di pazienti inclusi che per il rischio bias classificato da basso a elevato. Le misure di outcome, che utilizzano test neurocognitivi obiettivi, mostrano tuttavia una significativa efficacia della riabilitazione cognitiva sulle funzioni mnestiche e sull'apprendimento verbale mentre il training cognitivo mostra un significativo miglioramento delle funzioni esecutive (20). Infine, per quanto riguarda gli interventi non farmacologici come attività fisica aerobica, training di strategie compensatorie, training cognitivo computer-assistito, alcuni studi su pazienti trattate per neoplasia mammaria segnalano un positivo impatto sul mantenimento o il miglioramento delle funzioni cognitive (21) e sulla riduzione dei livelli di ansia (22).

**Limiti:** la qualità di questi ultimi studi viene tuttavia ritenuta inadeguata in una Cochrane review che analizza 5 RCT su popolazioni di pazienti lungo sopravvissuti dopo trattamenti per neoplasia mammaria (14). Gli studi selezionati presentano un elevato rischio di bias, bassa numerosità e eterogeneità nelle misure di outcome oggettive e soggettive adottate. La Cochrane review conclude affermando la necessità di studi più ampi e su popolazioni di pazienti lungo-sopravvissuti con diverse patologie oncologiche (14).

**Bilancio beneficio/danno:** Nonostante i limiti metodologici degli studi clinici citati sul ruolo della riabilitazione cognitiva, che rendono la qualità delle evidenze scientifiche bassa, il rapporto beneficio/danno è da considerarsi in linea generale positivo.

| Qualità Globale delle prove             | Raccomandazione clinica  | Forza della raccomandazione |
|---|--|-----------------------------|
| <b>Bassa</b>                            | Gli interventi di riabilitazione cognitiva e di training cognitivo nel trattamento dei deficit cognitivi per migliorare la percezione soggettiva dei pazienti, i punteggi in alcuni test neuropsicologici e le misure di qualità di vita post trattamento, dovrebbero essere presi in considerazione. (20,21,22) | <b>Forte a favore</b>       |
| <b>COI: nessun conflitto dichiarato</b> |  |                             |

## Bibliografia

1. Staff NP, Grisold A, Grisold W, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A current review. *Ann Neurol*. 2017;81(6):772-81.
2. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017; Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5)
3. Cavaletti G, Jann S, Pace A, et al. Multi-center assessment of the Total Neuropathy Score for chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *J Peripher Nerv Syst*. 2006;11:135-41.
4. Gewandter JS, Freeman R, Kitt RA, et al. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy clinical trials: Review and recommendations. *Neurology*. 2017;89(8):859-69.
5. Alberti P, Rossi E, Cornblath DR, et al. Physician-assessed and patient-reported outcome measures in chemotherapy-induced sensory peripheral neurotoxicity: two sides of the same coin. *Ann Oncol*. 2014;25(1):257-64.
6. Alberti P, Bernasconi DP, Cornblath DR, Jose Merkies IS, Park SB, Velasco R, Bruna J, Psimaras D, Susanne K, Pace A, Dorsey SG, Argyriou AA, Kalofonos HP, Briani C, Schenone A, Faber CG, Mazzeo A, Grisold W, Valsecchi M, Cavaletti G; CI-Perinoms group. Prospective Evaluation of Health Care Provider and Patient Assessments in Chemotherapy Induced Peripheral Neurotoxicity. *Neurology*. 2021 Jun 2:10.1212/WNL.0000000000012300. doi: 10.1212/WNL.0000000000012300. Epub ahead of print. PMID: 34078718.
7. Le-Rademacher J, Kanwar R, Seisler D, et al. Patient-reported (EORTC QLQ-CIPN20) versus physician-reported (CTCAE) quantification of oxaliplatin- and paclitaxel/carboplatin-induced peripheral neuropathy in NCCTG/Alliance clinical trials. *Support Care Cancer*. 2017;25(11):3537-44.
8. Cavaletti G, Cornblath DR, Merkies ISJ, et al. Patients' and physicians' interpretation of chemotherapy-induced peripheral neurotoxicity. *J Peripher Nerv Syst*. 2019;24(1):111-9.
9. Alex Molassiotis , Hui Lin Cheng , Violeta Lopez , Joseph S K Au , Alexandre Chan , Aishwarya Bandla , K T Leung , Y C Li , K H Wong , Lorna K P Suen , Choi Wan Chan , Janelle Yorke , Carole Farrell , Raghav Sundar Are we mis-estimating chemotherapy-induced peripheral neuropathy? Analysis of assessment methodologies from a prospective, multinational, longitudinal cohort study of patients receiving neurotoxic chemotherapy. *BMC Cancer*. 2019;19(1):132.
10. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*. 2014;32(18):1941-67.
11. Schagen SB, Klein M, Reijneveld JC, et al. Monitoring and optimising cognitive function in cancer patients: Present knowledge and future directions. *EJC Suppl*. 2014;12(1):29-40.
12. Chan RJ, McCarthy AL, Devenish J, et al. Systematic review of pharmacologic and non-pharmacologic interventions to manage cognitive alterations after chemotherapy for breast cancer. *Eur J Cancer*. 2015;51(4):437-50.
13. Dietrich J, Prust M, Kaiser J. Chemotherapy, cognitive impairment and hippocampal toxicity. *Neuroscience*. 2015;309:224-32.
14. Treanor CJ, McMenamin UC, O'Neill RF, et al. Non-pharmacological interventions for cognitive impairment due to systemic cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;16(8):CD011325.
15. Lange M, Joly F, Vardy J, et al. Cancer-related cognitive impairment: an update on state of the art, detection, and management strategies in cancer survivors. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1925-1940.
16. Gehring K, Roukema JA, Sitskoorn MM. Review of recent studies on interventions for cognitive deficits in patients with cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2012;12:255-69.
17. Brown PD, Pugh S, Laack NN, et al. Memantine for the prevention of cognitive dysfunction in patients receiving whole-brain radiotherapy: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neuro-Oncology* 2013;15:1429-37.

18. Miladi N, Dossa R, Dogba MJ, Cléophat-Jolicoeur MIF, Gagnon B. Psychostimulants for cancer-related cognitive impairment in adult cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2019;27(10):3717-3727
19. Ercoli LM, Petersen L, Hunter AM, et al. Cognitive rehabilitation group intervention for breast cancer survivors: results of a randomized clinical trial. *Psycho-Oncology* 2015;24(11):1360-7.
20. Zeng Y, Cheng AS, Chan C. Meta-analysis of the effects of neuropsychological interventions on cognitive function in non-central nervous system cancer survivors. *Integrative Cancer Therapies* 2016;15(4):424–34.
21. Salerno EA, Rowland K, Kramer AF, et al. Acute aerobic exercise effects on cognitive function in breast cancer survivors: a randomized crossover trial. *BMC Cancer*. 2019;19(1):371.
22. Hartman SJ, Weiner LS, Nelson SH, et al. Mediators of a Physical Activity Intervention on Cognition in Breast Cancer Survivors: Evidence From a Randomized Controlled Trial. *JMIR Cancer*. 2019;5(2):e13150

## 7 Disturbi del sonno

In Italia la prevalenza stimata dell'insonnia è di circa il 7% (1). Le persone con pregressa diagnosi di cancro hanno un rischio aumentato di sviluppare un disturbo del sonno nel corso della loro vita, con un'incidenza riportata del 30-60% (2-5). I disturbi del sonno, dall'insonnia alla sonnolenza eccessiva, si manifestano spesso insieme a *fatigue*, ansia, depressione e paura della recidiva oncologica; essi possono alimentare un vissuto di sofferenza che impatta sulla qualità di vita della persona, riducendone abilità funzionali e produttività (6). Seppur trascurato e sottovalutato, il miglioramento della qualità del sonno si può tradurre in riduzione dell'astenia, miglioramento del controllo del dolore, del tono dell'umore e della qualità della vita (7,8).

Questa sezione delle Linee guida AIOM per i lungoviventi fornisce raccomandazioni di screening, diagnosi e gestione dei disturbi del sonno. La gestione comprende suggerimenti di stile di vita, interventi psicosociali e trattamenti farmacologici.

### 7.1 Screening

La valutazione periodica delle caratteristiche del sonno è raccomandata per la miglior gestione delle persone con diagnosi di tumore. Essa è particolarmente importante in caso di variazioni dello stato di salute. In tabella 1 sono riportate le domande che possono aiutare a intercettare un disturbo del sonno, da approfondire e se possibile trattare (9).

**Tabella 5. Quesiti per individuare un disturbo del sonno**

|  |  |
|--|--|
| Presenta difficoltà ad addormentarsi o si risveglia anticipatamente?   | <b>Insonnia</b>                                  |
| Quanto ci mette per addormentarsi?   |  |
| Quante volte per notte si sveglia?   |  |
| Da quanto tempo presenta difficoltà ad addormentarsi o risvegli precoci?   |  |
| Si addormenta mentre legge, guarda la televisione, chiacchiera con gli amici o guida?                              | <b>Eccessiva sonnolenza</b>                      |
| Le hanno riferito che, mentre dorme, russa o presenta apnee?   | <b>Sindrome delle apnee ostruttive nel sonno</b> |
| Ha bisogno urgente di muovere le gambe, associato a sensazione profonda di fastidio improvviso, durante il riposo? | <b>Sindrome delle gambe senza riposo</b>         |
| Le capitano episodi di sonnambulismo, movimenti violenti durante il sonno o di svegliarsi urlando?                 | <b>Parasonnia</b>                                |

Il paziente può presentare più di un'alterazione del sonno.

L'anamnesi deve essere quindi completata ricercando la presenza di fattori modificabili potenzialmente connessi ai disturbi del sonno (vedi tabella 2). Di nota, le donne con pregressa diagnosi di carcinoma mammario presentano spesso disturbi del sonno in concomitanza alla comparsa di disturbi climaterici, in particolare le vampate di calore (6,10).

**Tabella 6. Fattori modificabili potenzialmente connessi ai disturbi del sonno**

|                                     |  |
|-------------------------------------|--|
| <b>Comorbidità</b>                  | Abuso di alcool o altre sostanze             |
|                                     | Obesità                                      |
|                                     | Disfunzioni endocrine (es. ipotiroidismo)    |
|                                     | Anemia                                       |
|                                     | Ansia o depressione                          |
|                                     | Disfunzioni neurologiche                     |
|                                     | Disfunzioni psichiatriche                    |
|                                     | Disfunzioni respiratorie                     |
|                                     | Disfunzioni cardiologiche                    |
| <b>Farmaci concomitanti</b>         | Terapia ipnotica o sedativa                  |
|                                     | Terapia antidolorifica                       |
|                                     | Terapia antistaminica                        |
|                                     | Terapia antiemetica                          |
| <b>Anamnesi oncologica</b>          | Pregressi trattamenti                        |
| <b>Sintomi concomitanti</b>         | Dolore                                       |
|                                     | <i>Fatigue</i>                               |
|                                     | Vampate di calore                            |
| <b>Abitudini alimentari</b>         | Introito di caffeina                         |
| <b>Anamnesi lavorativa</b>          | Turni  |
| <b>Strategie di coping in corso</b> | Tecnica di rilassamento, meditazione o altro |

Per le valutazioni di *screening* possono essere usati alcuni questionari semplici e brevi. Essi sono valido ausilio per intercettare i disturbi del sonno e, in un secondo momento per quantificarne la gravità e monitorarne l'andamento. Il Questionario sui Disturbi del Sonno (QDS) è un questionario a 27 *item*. Esso

valuta la presenza di un disturbo di insonnia e di altri possibili problemi di sonno, seguendo i criteri del *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders V* (DSM-5) (11). Tra i più comuni questionari vi è anche l'ISI (*Insomnia Severity Index*), breve scala *self-report*, composta da 7 *item* che indagano la gravità del disturbo, il grado di interferenza con il funzionamento diurno, le conseguenze attribuibili al disturbo, il livello di disagio causato dal problema di sonno e la soddisfazione per i propri *pattern* di sonno (12).

Tali strumenti vengono utilizzati anche nel monitoraggio dell'effetto dei trattamenti e come strumento di misura di *outcome* negli studi clinici.

## 7.2 Diagnosi

Secondo la definizione del *Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders V* (DSM-5) e del *International Classification Of Sleep Disorders Diagnostic And Coding Manual* (ICSD-3) l'insonnia è la condizione di insoddisfazione relativa alla quantità o qualità del sonno, caratterizzata da difficoltà nell'iniziare e/o nel mantenere il sonno, che induce *distress* o netta riduzione della funzionalità in diverse aree (es. sociale, occupazionale, comportamentale). L'insonnia è considerata cronica se questi problemi persistono per 3 o più notti a settimana per almeno 3 mesi (13,14).

La valutazione clinica permette al medico di formulare una prima ipotesi sul disturbo dell'insonnia. Utile è invitare il paziente ad auto-monitorare il proprio sonno per una o due settimane mediante un diario. Il diario del sonno ha un ruolo cruciale sia nell'*assessment* che nella terapia e viene utilizzato come misura di *outcome* negli studi clinici. I questionari fungono da utile strumento diagnostico supplementare (vedi capitolo precedente "Screening").

La diagnosi di sonnolenza eccessiva è più complessa. Essa può essere legata a condizioni cliniche specifiche quali la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) o ad altre problematiche quali narcolessia, ipersonnia idiopatica e parassitosi. La narcolessia deve essere considerata quando l'eccessiva sonnolenza è accompagnata da cataplessia, frequenti sonnellini, sogni vividi, sonno interrotto o paralisi del sonno. I test di latenza del sonno multipli (MSLT) e gli esami strumentali polisonnografici (PSG) possono essere utili nella diagnosi differenziale. Un'eccessiva sonnolenza può anche essere associata alla

“sindrome delle gambe senza riposo”. In caso di sindrome delle gambe senza riposo il dosaggio della ferritina può essere mirato a intercettare un deficit correggibile.

### 7.3 Gestione

I dati di efficacia dei vari approcci terapeutici ai disturbi del sonno, sulla popolazione oncologica e sui lungoviventi in particolare, sono limitati: le raccomandazioni vengono mutate, almeno in parte, da quelle valide per la popolazione generale (15–17).

L’approccio raccomandato per la gestione dei disturbi del sonno è quello multidimensionale (18). In presenza di sintomi associati, il clinico può decidere se trattare, in prima battuta, l’insonnia o la condizione morbosa o entrambe. Il controllo della sindrome vasomotoria, per esempio, può tradursi nel miglioramento del sonno nelle donne con pregressa neoplasia mammaria e sintomi climaterici iatrogeni o non.

La prima misura nella gestione dei disturbi del sonno consiste nell’informare le persone delle norme igienico-comportamentali da adottare per evitare o ridurre i disturbi del sonno. I punti chiave sono elencati in tabella 3.

Tuttavia, l’igiene del sonno da sola non è sufficiente per la gestione efficace dei disturbi del sonno.

L’attività fisica può migliorare la qualità del sonno sia nella popolazione generale che nei pazienti oncologici (quesito 1).

Esistono altri validi approcci per gestire l’insonnia senza l’utilizzo di farmaci, essi si basano sulle conoscenze dei processi psicobiologici di regolazione del sonno e consistono in interventi brevi, focalizzati sul sonno, facilmente integrabili con tecniche di efficacia di tipo cognitivo-comportamentale. Le tecniche della cosiddetta *Cognitive-Behavioral Therapy For Insomnia* (CBT-I) vengono illustrate in manuali tradotti in varie lingue tra cui l’italiano (Devoto e Violani, 2009 (19)). Nella tabella 3 sono riportati i punti principali della terapia cognitivo-comportamentale. Le linee guida europee (15) e americane (16) sulla gestione dell’insonnia raccomandano il CBT-I come approccio di prima linea nella gestione dell’insonnia cronica negli adulti di qualsiasi età (raccomandazione forte, alta qualità delle

evidenze). D'interesse, la CBT-I si è dimostrata superiore all'igiene del sonno anche nelle donne con insonnia cronica post-menopausale (20). Gli studi condotti sulla popolazione oncologica sono pochi (4,21–28). La qualità delle prove supporta una forte raccomandazione per l'uso della CBT-I tra i lungoviventi (quesito 2).

**Tabella 7. Elementi chiave degli approcci non farmacologici ai disturbi del sonno**

| Norme igienico-comportamentali                           |  |   |
|--|--|---|
| <b>Norme igienico-comportamentali</b>                    | Coricarsi e svegliarsi a orari costanti  |   |
|  | Attività fisica regolare al mattino e/o al pomeriggio. Evitare l'attività fisica moderata/intensa nelle 3 ore prima di andare a letto.   |   |
|  | Aumentare l'esposizione a luce intensa durante il giorno.<br>Ridurre l'esposizione a luce intensa (per es. computer, cellulare o altre fonti di luce vicino agli occhi) nelle ore prima di coricarsi e durante la notte.                                   |   |
|  | Evitare i pasti pesanti e limitare l'assunzione di liquidi nelle 3 ore prime di andare a letto.<br>Evitare l'alcol e la nicotina prima del momento di coricarsi.<br>Limitare il consumo di caffeina ed evitarne il consumo nelle 4 ore prima di coricarsi. |   |
|  | Migliorare l'ambiente del sonno (stanza buia e silenziosa, temperatura confortevole).  |   |
|  | Abbandonare il più possibile ogni forma di preoccupazione prima di andare a dormire.   |   |
|  | Evitare di guardare l'orologio quando si è svegli durante la notte.  |   |
|  | Limitare i sonnellini diurni (al massimo uno, di durata inferiore ai 30 minuti).   |   |
| <b>Cognitive-Behavioral Therapy For Insomnia (CBT-I)</b> | Controllo  | Associare la camera da letto come luogo dedicato unicamente al dormire o all'attività sessuale.                             |
|  | Restrizione del sonno  | Limitare il tempo speso a letto senza dormire.<br>Mantenere orari regolari nel coricarsi e alzarsi.                         |
|  | Terapia cognitiva  | Superare i pregiudizi e preconcetti del paziente riguardo ai disturbi del sonno.  |
|  | Tecniche di rilassamento   | Le tecniche includono il rilassamento muscolare, la respirazione profonda, la meditazione, lo yoga, il <i>biofeedback</i> . |

Adattato da *NCCN guidelines Version 1.2019 Sleep Disorders*

Esistono molte terapie farmacologiche per i disturbi del sonno. Al momento della proposta terapeutica è necessario che il paziente sia a conoscenza dei possibili effetti collaterali dei farmaci (per es, interferenza con la guida).

È molto importante ricordare che, nei trial clinici su terapie farmacologiche per l'insonnia, l'effetto placebo si è dimostrato essere assai rilevante. La più recente metanalisi sul tema ha evidenziato che oltre il 60% dell'effetto dei farmaci sull'insonnia veniva ottenuto anche con il placebo (29).

Le benzodiazepine (BDZ, per es. diazepam, flurazepam, lormetazepam, triazolam) e gli agonisti del recettore delle BDZ (BZRA, per es. zolpidem) sono efficaci nel trattamento a breve termine ( $\leq 4$  settimane) (quesito 3).

È noto che BZ e BZRA hanno il potenziale di indurre tolleranza e dipendenza. Tuttavia, ci sono pochi dati disponibili su quando e quanti pazienti sviluppano tali effetti. Le BDZ e breve emivita hanno meno effetti collaterali in termini di sedazione mattutina ma possono associarsi più frequentemente a dipendenza (30). L'utilizzo a lungo termine di BDZ/BZRA non è in generale raccomandato per la scarsa evidenza di efficacia a supporto e per il rischio di effetti collaterali (quesito 4)

Gli antidepressivi sedativi (ADP, per es. amitriptilina, mirtazepina, trazodone) sono efficaci nel trattamento a breve termine. L'utilizzo a lungo termine non è in generale raccomandato per la scarsa evidenza di efficacia a suo supporto e per il rischio di effetti collaterali.

Esistono vari studi che hanno esaminato l'effetto dell'uso a lungo termine di alcuni ipnotici (per es. zolpidem). I risultati suggeriscono che l'effetto benefico si mantenga nel tempo, pur in parte riducendosi. La possibile insorgenza di effetti nocivi quali dipendenza o effetto paradosso incoraggerebbe l'uso intermittente (31).

Non vi sono evidenze a supporto dell'utilizzo di antistaminici (per es. difemidramina) in qualità di ipnotici. Lo stesso vale per gli antipsicotici (per es. olanzapina, quetiapina) a cui si aggiunge anche il rischio significativo di effetti collaterali.

La melatonina non è raccomandata per la debolezza dei dati di efficacia (quesito 5).

La valeriana e gli altri prodotti erboristici non sono raccomandati per la mancanza di evidenze a supporto.

Nel caso di disturbi del sonno legati a condizioni cliniche specifiche quali la sindrome delle apnee ostruttive nel sonno (OSAS) o ad altre problematiche quali narcolessia, ipersonnia idiopatica e parassitosi, i pazienti dovrebbero essere riferiti a uno specialista.

In presenza della sindrome delle gambe senza riposo, la supplementazione siderale può essere utile in caso di carenza di ferro. Due recenti metanalisi hanno identificato un miglioramento del sonno dall'utilizzo di agonisti della dopamina e di ligandi dei canali del calcio-dipendenti (per es. gabapentin) nella popolazione generale (non oncologica) con sindrome delle gambe senza riposo (32,33). Può essere utile riferire i pazienti a uno specialista del sonno.

### ***Premessa generale all'interpretazione delle evidenze***

L'interpretazione delle evidenze scientifiche sul tema richiede alcune note generali di cautela. La valutazione dell'efficacia di un agente nel trattamento dei disturbi del sonno è assai complessa. I parametri da poter analizzare sono diversi (per es. variazione dell'efficienza del sonno, *wake after sleep onset*, severità dell'insonnia, qualità di vita) e non è chiaro quale, tra essi, sia da ritenersi di primaria importanza. Gli studi, soprattutto quelli più datati, valutavano *outcome* prevalentemente soggettivi e basati su uso di questionari di varie tipologie. Ciò, unito a importante variabilità dei criteri di eleggibilità grava nell'interpretazione e comparazione dei dati. Inoltre, le metanalisi sul tema sono gravate da rilevante *publication bias*.

Nell'interpretazione dei risultati statisticamente significativi, la valutazione della significativa clinica, in mancanza di *standard* assoluti è un altro elemento di cruciale criticità.

### ***Quesito 14: L'attività fisica è raccomandata nel trattamento dell'insonnia nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi?***

Dei 136 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 4 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Una metanalisi pubblicata nel 2012 ha osservato che l'attività fisica migliora il sonno delle persone in trattamento oncologico attivo a un *follow-up* di 12 settimane (34). Da considerare che l'obiettivo dell'analisi era valutare l'efficacia in termini di qualità di vita globale e non in termini specifici di qualità del sonno.

**Limiti:** Il dato pecca di imprecisione perché lo studio non è disegnato per valutare *outcome* specificatamente relati al sonno. Vi è eterogeneità per tipologia di intervento (dall'attività aerobica allo yoga). I singoli trial sono affetti da *performance, detecting, attrition, reporting e selection bias*.

Esistono alcuni studi sull'efficacia specifica dei programmi di yoga nel migliorare l'insonnia anche se le evidenze sono, ad oggi, ancora da considerarsi limitate. In particolare è stata pubblicata una revisione sistematica della letteratura sugli studi (dai fase 1 ai fase 3) che avevano analizzato l'efficacia dello yoga sul trattamento dell'insonnia (su *outcome* soggettivi) in persone con diagnosi oncologica (in trattamento o in follow-up) (35). Gli studi di fase 1 e 2 osservano un effetto positivo dei programmi di yoga pur con importanti limiti metodologici. Vale la pena segnalare l'unico studio di fase 3 pubblicato da *Mustian et al* (36). Lo studio dimostra che lo yoga (YOCAS<sup>®</sup>: 4 settimane, due volte a settimana, 75 minuti/sessione) migliora insonnia e qualità del sonno rispetto all'osservazione in un campione globale di 410 persone con diagnosi di neoplasia e lungoviventi.

**Limiti:** gli studi di fase 1 e 2 compresi nella revisione sistematica sono tutti studi dal campione piccolo (22-80 pazienti), in quasi tutti manca il *blinding*, nessuno prevede la CBT-I come braccio di controllo, non vi è standardizzazione della tecnica di yoga, non tutti gli studi analizzavano parametri di *outcome* validati/standardizzati.

Per lo studio di fase 3 sono da considerarsi come limiti l'assenza di *blinding, indirectness* (la maggior parte della popolazione dello studio erano donne giovani con stato socioeconomico e livello culturale elevati; la tecnica di yoga utilizzata è specifica per cui il dato non si può trasferire a tutti i metodi yoga e tantomeno all'attività fisica in generale). Da segnalare anche breve follow-up e molti *missing data*. Il braccio di controllo non è CBT-I.

*Mercier et al* nel 2018 (37) hanno pubblicato uno studio randomizzato di non inferiorità che ha fallito nel dimostrare la non inferiorità dei programmi di attività fisica aerobica rispetto a CBT-I nel trattare l'insonnia in 40 pazienti con diagnosi di neoplasia. L'*outcome* è stato valutato secondo le variazioni in punteggio ISI, è stato utilizzato un margine clinico di 4 punti sull'ISI, pari alla metà del punteggio considerato clinicamente significativo.

**Limiti:** lo studio è piccolo e, nuovamente, la popolazione è prevalentemente composta da donne con diagnosi di carcinoma mammario, il che limita la trasferibilità del dato alla popolazione oncologica generale. La possibilità che i pazienti nel braccio di controllo svolgessero, autonomamente, attività fisica al di fuori dello studio va preso in considerazione come possibile fattore confondente.

**Bilancio beneficio/danno:** il rapporto beneficio/danno è da considerarsi in linea generale positivo. È però necessario personalizzare il programma di attività fisica/yoga evitando i programmi con possibili rischi per il paziente oncologico.

| Qualità globale delle prove             | Raccomandazione clinica  | Forza della raccomandazione |
|---|--|-----------------------------|
| BASSA                                   | Nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi l'attività fisica personalizzata nel trattamento dell'insonnia può essere presa in considerazione (34–37). | Condizionata a favore       |
| <b>COI: nessun conflitto dichiarato</b> |  |                             |

**Quesito 15:** *La terapia cognitiva-comportamentale è raccomandata nel trattamento dell'insonnia nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi?*

Dei 1033 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 5 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Esistono 15 meta-analisi disegnate a valutare l'efficacia della terapia cognitivo comportamentale (CBT-I) nel trattamento dell'insonnia (15). Alcune di esse studiano la CBT-I per l'insonnia primaria, altre per l'insonnia in presenza di comorbidità.

La studio pubblicato dal *Johnson et al.* (38) nel 2016 ha studiato l'efficacia delle CBT-I proprio nei pazienti anamnesi oncologica e lungoviventi. Trattatasi della più recente revisione sistematica e meta-analisi sul tema, includendo 8 studi e un totale di 752 pazienti lungoviventi. Gli studi inclusi erano studi randomizzati per persone con diagnosi di tumore e insonnia clinicamente rilevante. L'obiettivo era valutare l'efficacia della CBT-I rispetto al trattamento "come solito", alla CBT-I/placebo e alla sola educazione al sonno. La principale misura di *outcome* era la variazione dell'efficienza del sonno (SE)

secondo il diario personale del sonno. La CBT-I ha comportato un miglioramento del SE del 15,5%, da pre- a post-intervento, rispetto ai controlli (6,1%) con una dimensione di effetto medio (ES:  $d = 0,53$ ). Nel complesso, la latenza dell'addormentamento è stata ridotta di 22 minuti con un ES di  $d = 0,43$ , rispetto agli 8 minuti del gruppo di controllo. Il *wake after sleep onset* (definito come la quantità di tempo che una persona trascorre sveglia, a partire dal momento in cui si addormenta per la prima volta a quando diventa completamente vigile e non tenta più di riaddormentarsi) è stato ridotto di 30 minuti con un ES di  $d = 0,41$ , rispetto a 13 del gruppo di controllo. Nei pazienti che hanno ricevuto CBT-I è stata rilevata una riduzione di 8 punti in termini di severità dell'insonnia misurata con ISI (vedi sopra). Tale valore è da giudicarsi clinicamente rilevante. Gli effetti si sono dimostrati duraturi (fino a 6 mesi). Purtroppo, l'aderenza ai programmi di CBT-I era spesso parziale. Gli autori hanno anche notato che all'aumentare dell'aderenza ai regimi terapeutici prescritti si associavano maggiori miglioramenti nel sonno.

**Limiti:** tutti gli studi inclusi prevedevano randomizzazione ma solo alcuni erano controllati con placebo. Vi è eterogeneità in termini di tecnica di CBT-I utilizzata nei diversi studi: non è stato possibile infatti esplorare separatamente l'efficacia di CBT-I individuale, in gruppo, online o tramite video. Inoltre, la maggior parte degli studi è stato condotto in donne con diagnosi di carcinoma mammario di stadio I-III pertanto non è chiaro quanto i risultati osservati si possano trasferire alla popolazione oncologica generale.

Nell'ultimo biennio sono stati pubblicati altri studi randomizzati su CBT-I, i cui risultati si mantengono coerenti a quelli della meta-analisi sopracitata.

Nel 2021 *Ma et al* (48) hanno pubblicato una metanalisi di 14 studi sull'efficacia terapeutica di CBT-I sull'insonnia nelle sole donne con diagnosi di carcinoma mammario. L'analisi è stata condotta su una totalità di 1363 casi e ha osservato l'effetto favorevole di CBT-I post-intervento ( $g$  di Hedges =  $-0,779$ , 95% CI =  $-0,949, -0,609$ ), con follow-up a breve termine (entro sei mesi,  $g$  di Hedges =  $-0,653$ , 95% IC =  $-0,808, -0,498$ ) e con follow-up a lungo termine (12 mesi,  $g$  di Hedges =  $-0,335$ , IC 95% =  $-0,532, -0,139$ ). Da analisi secondarie è emerso l'intervento CBT-I si conferma efficace nonostante differenze in

tipologia di progetto, formato e durata dello stesso. La modalità virtuale appare non meno efficace della modalità *face-to-face*.

**Limiti:** le caratteristiche della popolazione (solo donne con diagnosi di carcinoma mammario) limitano la trasferibilità dei risultati alla popolazione oncologica generale. Da considerare inoltre che la popolazione è alquanto eterogenea comprendendo soggetti al momento della diagnosi e soggetti lungoviventi. Anche quest'ultimo aspetto alimenta il limite di *indirectness*. La metanalisi non esamina parametri oggettivi quantitativi e/o fisiopatologici. Non è noto l'impatto di un'anamnesi positiva per insonnia già al basale.

*Guthrie et al* nel 2018 (40) hanno pubblicato una *pooled analysis* su dati individuali di 546 casi di donne in peri- e post- menopausa con insonnia severa ( $ISI \geq 12$ ) e vampate di calore. L'analisi ha valutato i seguenti interventi terapeutici: escitalopram; yoga; esercizio aerobico; acidi grassi omega-3; 17-beta-estradiolo orale; venlafaxina e CBT-I (telefonica). La CBT-I è risultata più efficace rispetto alle altre opzioni (farmacologiche e non).

**Limiti:** lo studio non è randomizzato e si focalizza su vari interventi terapeutici oltre al CBT-I. Pur essendo le *hot-flashes* un frequente sintomo nelle donne lungoviventi e associandosi spesso, anche in questo contesto, a disturbi del sonno, è importante notare che le donne con diagnosi di neoplasia erano generalmente escluse dai trial analizzati, il che limita la trasferibilità di tali risultati.

Da notare che l'impatto sulla qualità di vita di CBT-I (rispetto a placebo) sull'insonnia nei lungoviventi era obiettivo primario di un recente studio randomizzato pubblicato da *Peoples et al* (41). Il miglioramento in termini di qualità di vita era statisticamente significativo e si manteneva nel tempo.

**Limiti:** il campione analizzato è piccolo. Lo studio nasceva con un ambizioso disegno fattoriale per rispondere anche al quesito sull'efficacia dell'arodafinil, le difficoltà di arruolamento portarono a un ridimensionamento del campione con una perdita di precisione del dato. Anche in questo studio la netta maggioranza della popolazione era rappresentata con donne con diagnosi di carcinoma mammario.

**Bilancio beneficio/danno:** anche se presupponibilmente non clinicamente rilevanti, non vi sono evidenze disponibili sugli effetti indesiderati della CBT-I. Premesso che motivazione e aderenza ai

programmi terapeutici sono elementi essenziali per l'ottimizzazione dell'effetto, la CBT-I si è dimostrata trasversalmente efficace in ogni sua modalità di intervento (i.e. individuale, a gruppi, online), durata e per ogni tipologia e stadio di tumore. I benefici si dimostravano mantenuti nel tempo. Alla luce di queste considerazioni il rapporto beneficio/danno è da considerarsi positivo

| Qualità globale delle prove             | Raccomandazione clinica  | Forza della raccomandazione |
|---|--|-----------------------------|
| <b>MODERATA</b>                         | Nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi la terapia cognitiva-comportamentale per il trattamento dell'insonnia dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (15, 38, 40, 41, 48). | <b>Forte a favore</b>       |
| <b>COI: nessun conflitto dichiarato</b> |  |                             |

**Quesito 16:** *La terapia con benzodiazepine o agonisti del recettore delle benzodiazepine è raccomandata nel trattamento dell'insonnia nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi, dopo fallimento dell'approccio cognitivo-comportamentale?*

Dei 1033 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 4 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Esistono diverse meta-analisi sul ruolo delle benzodiazepine (BDZ) o degli agonisti del recettore delle benzodiazepine (BZRA) nel trattamento dell'insonnia (15). La popolazione degli studi è composta da persone con insonnia primaria o insonnia cronica: nessuno studio simile è stato disegnato miratamente alla popolazione oncologica.

La meta-analisi che comprende più studi (105 randomizzati controllati-placebo) e più pazienti (5582) è stata pubblicata da Buscemi et al. nel 2007 (42). La *Sleep Onset Latency* (definita come il tempo necessario per compiere il passaggio dalla piena veglia al sonno) misurata in polisonnografia era la

misura di *outcome* primaria e si era dimostrata significativamente ridotta con l'uso delle BDZ (differenza media ponderata: -10,0 minuti, IC 95%: -16,6, -3,4). Da notare che la meta-analisi ha studiato anche l'effetto dell'uso degli ipnotici BZRA (-12,8 minuti; IC 95%: -16,9, -8,8) e degli antidepressivi (-7,0 minuti; IC 95%: -10,7, -3,3). Anche la *Sleep Onset Latency* valutata dai diari del sonno è migliorata (BDZ: -19,6 minuti; IC 95%: -23,9, -15,3; BZRA: -17,0 minuti; IC 95%: -20,0, -14,0; ADP: -12,2 minuti; IC 95%: -22,3, -2,2). I confronti indiretti tra categorie di farmaci hanno suggerito che BDZ e BZRA hanno un effetto simile. Tutti i gruppi di farmaci avevano un rischio statisticamente più elevato di danno rispetto al placebo (BDZ: differenza di rischio [RD]: 0,15, RD BZRA: 0,07 e RD dell'ADP: 0,09), sebbene gli eventi avversi segnalati più comunemente fossero minori. I confronti indiretti hanno suggerito che i BZRA sono più sicuri delle BDZ. Gli studi con ADP erano pochi per rientrare nei confronti. Da notare che tutti gli studi compresi nell'analisi erano piuttosto datati (anni '90).

**Limiti:** gli studi non includevano persone con patologie psichiatriche e internistiche il che limita molto la trasferibilità del dato. La gran maggior parte degli studi, inoltre, ha misurato l'efficacia del trattamento nel breve termine. In aggiunta, va segnalato un forte *bias* di pubblicazione.

La meta-analisi di *Winkler et al*, pubblicata nel 2014 (43), ha confermato l'effetto benefico simile di BDZ e BDZA su *outcome* oggettivi e soggettivi; l'effetto sedativo degli ADP era inferiore rispetto a quello di BDZ/BDZA.

**Limiti:** si conferma anche per questa meta-analisi il limite legato alla trasferibilità del dato (i pazienti selezionati erano affetti da insonnia primaria, e non è descritta la prevalenza dei pazienti con diagnosi oncologica. Va tenuta in considerazione l'eterogeneità farmacodinamica dei gruppi di intervento. Lo studio non ha analizzato parametri di *safety*).

Secondo la meta-analisi di *Glass et al.* (2005) (44) gli effetti collaterali indesiderati (rischio di cadute e decadimento cognitivo) superano i benefici dell'uso di BZ / BZRA negli anziani > 60 anni. Gli studi selezionati prevedevano procedura di randomizzazione con braccio di controllo attivo o placebo. Per l'analisi di efficacia venivano valutate misure di *outcome* soggettive. Sono stati presi in considerazione anche misure di danno (i.e. eventi avversi).

**Limiti:** è importante tenere in considerazione che i pazienti con problematiche psichiatriche o mediche generali erano generalmente esclusi da questi studi, il che può limitare la trasferibilità dei risultati sulla popolazione di nostro interesse. Alcuni parametri di danno come assuefazione e dipendenza non venivano esplorati.

**Bilancio beneficio/danno:** tenuto conto degli eventi avversi descritti, in particolare sulla popolazione anziana, e della mancanza dei dati di efficacia nel lungo termine, il rapporto beneficio/danno è da considerarsi incerto. Ancora controversi sono i dati sul possibile aumento della mortalità associato a l'uso saltuario di ipnotici (15,45).

| Qualità Globale delle prove             | Raccomandazione clinica   | Forza della raccomandazione  |
|---|---|------------------------------|
| <b>BASSA</b>                            | Nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi l'utilizzo di benzodiazepine o agonisti del recettore delle benzodiazepine nel trattamento dell'insonnia può essere preso in considerazione, a fallimento dell'approccio cognitivo-comportamentale (15,42–44) | <b>Condizionata a favore</b> |
| <b>COI: nessun conflitto dichiarato</b> |   |                              |

**Quesito 17: *Il trattamento dell'insonnia con benzodiazepine nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi dovrebbe essere di lunga durata?***

Dei 1033 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 4 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Bisogna tener conto che nella maggior parte dei paesi Europei gli ipnotici sono tutt'ora indicati solo nel trattamento a breve termine.

Tuttavia, l'alto rischio di una ripresa dell'insonnia dopo sospensione incoraggerebbe i clinici e i pazienti a protrarre l'uso degli ipnotici oltre il limite temporale raccomandato.

La risposta al quesito richiede anche e soprattutto un'attenta analisi dei parametri di danno.

Esistono vari studi randomizzati controllati-placebo che hanno esaminato l'effetto dell'uso a lungo termine (oltre le 12 settimane) di alcuni ipnotici (più frequentemente dello zolpidem) (15). I risultati degli studi suggeriscono che l'effetto benefico si mantiene nel tempo, pur in parte riducendosi. Da notare che molti di questi studi valutavano farmaci non in uso in Europa. Alcuni studi non hanno preso in esame effetti avversi diversa da dipendenza ed effetto *rebound*.

Purtroppo ci sono, in generale, pochi dati sul numero di pazienti che sviluppano dipendenza dopo uso prolungato di BDZ/BZRA. La metanalisi di *Hallfords e Saxe* (30) ha osservato che le BDZ a breve emivita inducono dipendenza più velocemente.

In termini di effetti cognitivi, la metanalisi di *Barker et al* (46) ha osservato che alla sospensione dell'uso a lungo termine di BDZ gli effetti negativi possono durare fino a 6 mesi.

L'unico studio a supporto scientifico di un approccio intermittente è uno studio di piccole dimensioni condotto da Parrino e pubblicato nel 2008 (31).

**Limiti:** il limite più rilevante della letteratura citata è, di nuovo, la mancanza di dati sulla popolazione oncologica lungo-vivente nello specifico (*indirectness*).

**Bilancio beneficio/danno:** pur considerati i limiti delle evidenze disponibili, i dati sull'utilizzo a lungo termine delle BDZ valutazione un rapporto rischio/beneficio negativo.

| Qualità Globale delle prove             | Raccomandazione clinica   | Forza della raccomandazione |
|---|---|-----------------------------|
| BASSA                                   | Nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi con insonnia l'utilizzo degli ipnotici (i.e. benzodiazepine e antidepressivi) per il trattamento dell'insonnia oltre le 4 settimane, non dovrebbe essere preso in considerazione (15,30,31,46). | Condizionata a sfavore      |
| <b>COI: nessun conflitto dichiarato</b> |   |                             |

**Quesito 18:** *L'utilizzo della melatonina è raccomandata nel trattamento dell'insonnia nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi?*

Dei 1033 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 2 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

Diverse meta-analisi sull'efficacia della melatonina (preparati a rilascio rapido, ma anche ramelteon e formulazioni a rilascio prolungato) nel trattamento dell'insonnia sono state pubblicate (15). Queste meta-analisi non forniscono un quadro uniforme sull'efficacia della melatonina e del ramelteon (agonista del recettore della melatonina). I dati positivi sulla riduzione della latenza di insonnia e sulla qualità del sonno erano molto piccoli e dallo scarso impatto clinico. Nessuno di questi studi era disegnato per la popolazione oncologica.

**Limiti:** mancanza di dati sulla popolazione oncologica lungo-vivente nello specifico. I dati di danno possono essere mutuati dai dati sulla popolazione generale (*Indirectness*).

Un recente studio randomizzato condotto nelle donne in post-menopausa e con diagnosi di tumore alla mammella ha osservato un beneficio sul sonno dall'utilizzo per 4 mesi di melatonina rispetto a placebo (*Pittsburgh Sleep Quality Index Score* -1,9 vs -0,1) (47). Lo studio era disegnato per valutare il cambiamento dei livelli di estradiolo e di *insulin like growth factor (IGF)-I*; l'impatto in qualità di vita secondo vari *item* era obiettivo secondario.

**Limiti:** Gli *outcome* relativi al sonno erano *outcome* secondari e la popolazione non era selezionata per presenza di insonnia. La popolazione rappresenta solamente una nicchia della popolazione oncologica. Non è noto l'effetto che avrebbe avuto CBT-I.

**Bilancio beneficio/danno:** data la debolezza dei dati di efficacia, pur considerando il farmaco in linea di massima sicuro, il bilancio beneficio/danno è incerto.

| <b>Qualità Globale delle prove</b>      | <b>Raccomandazione clinica</b>   | <b>Forza della raccomandazione</b> |
|---|--|------------------------------------|
| <b>BASSA</b>                            | Nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi l'utilizzo della melatonina per il trattamento dell'insonnia non dovrebbe essere preso in considerazione (15,47) | <b>Condizionata a sfavore</b>      |
| <b>COI: nessun conflitto dichiarato</b> |  |                                    |

---

## Bibliografia

1. Ohayon MM, Smirne S. Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep Med.* 2002;3(2):115–20.
2. Savard J, Morin CM. Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *J Clin Oncol.* 2001;19(3):895–908.
3. Savard J, Ivers H, Villa J, et al. Natural course of insomnia comorbid with cancer: an 18-month longitudinal study. *J Clin Oncol.* 2011;29(26):3580–6.
4. Fiorentino L, Ancoli-Israel S. Sleep dysfunction in patients with cancer. *Curr Treat Options Neurol.* 2007;9(5):337–46.
5. Garland SN, Barg FK, Cakouros B, et al. A qualitative examination of the factors related to the development and maintenance of insomnia in cancer survivors. *Palliat Support Care.* 2018;16:1–6.
6. Tan SY, Turner J, Kerin-Ayres K, et al. Health concerns of cancer survivors after primary anti-cancer treatment. *Support Care Cancer.* 2019;10:3739–47.
7. Lis CG, Gupta D, Grutsch JF. The relationship between insomnia and patient satisfaction with quality of life in cancer. *Support Care Cancer.* 2008;16(3):261–6.
8. Stepanski EJ, Walker MS, Schwartzberg LS, et al. The relation of trouble sleeping, depressed mood, pain, and fatigue in patients with cancer. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(2):132–6.
9. Denlinger CS, Ligibel JA, Are M, et al. Survivorship: Sleep disorders, Version 1.2014. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN.* 2014;12(5):630–42.
10. Eichling PS, Sahni J. Menopause related sleep disorders. *J Clin Sleep Med.* 2005;1(3):291–300.
11. Violani C, Devoto A, Lucidi F, et al. Validity of a short insomnia questionnaire: the SDQ. *Brain Res Bull.* 2004;63(5):415–21.
12. Bastien CH, Vallières A, Morin CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001;2(4):297–307.
13. American psychiatric association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.* 5th ed. Washington London: American Psychiatric Association; 2013.
14. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest.* 2014;146(5):1387–94.
15. Riemann D, Baglioni C, Bassetti C, et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J Sleep Res.* 2017;26(6):675–700.
16. Qaseem A, Kansagara D, Forcica MA, et al. Management of chronic insomnia disorder in adults: a clinical practice guideline from the American college of physicians. *Ann Intern Med.* 2016;165(2):125–33.
17. Sateia MJ, Buysse DJ, Krystal AD, et al. Clinical practice guideline for the pharmacologic treatment of chronic insomnia in adults: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(2):307–49.

18. Cheng KKF, Lim YTE, Koh ZM, et al. Home-based multidimensional survivorship programmes for breast cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 24;8:CD011152.
19. Devoto A, Violani C. Curare l'insonnia senza farmaci. Metodi di valutazione e intervento cognitivo-comportamentale. 2009. Carocci.
20. Drake CL, Kalmbach DA, Arnedt JT, et al. Treating chronic insomnia in postmenopausal women: a randomized clinical trial comparing cognitive-behavioral therapy for insomnia, sleep restriction therapy, and sleep hygiene education. *Sleep* [Internet]. 2019. Available from: <https://academic.oup.com/sleep/article/42/2/zsy217/5179856>
21. Epstein DR, Dirksen SR. Randomized trial of a cognitive-behavioral intervention for insomnia in breast cancer survivors. *Oncol Nurs Forum.* 2007;34(5):E51–9.
22. Dirksen SR, Epstein DR. Efficacy of an insomnia intervention on fatigue, mood and quality of life in breast cancer survivors. *J Adv Nurs.* 2008;61(6):664–75.
23. Espie CA, Fleming L, Cassidy J, et al. Randomized controlled clinical effectiveness trial of cognitive behavior therapy compared with treatment as usual for persistent insomnia in patients with cancer. *J Clin Oncol.* 2008;26(28):4651–8.
24. Garland SN, Carlson LE, Stephens AJ, et al. Mindfulness-based stress reduction compared with cognitive behavioral therapy for the treatment of insomnia comorbid with cancer: a randomized, partially blinded, noninferiority trial. *J Clin Oncol.* 2014;32(5):449–57.
25. Matthews EE, Berger AM, Schmiede SJ, et al. Cognitive behavioral therapy for insomnia outcomes in women after primary breast cancer treatment: a randomized, controlled trial. *Oncol Nurs Forum.* 2014;41(3):241–53.
26. Ritterband LM, Bailey ET, Thorndike FP, et al. Initial evaluation of an Internet intervention to improve the sleep of cancer survivors with insomnia. *Psychooncology.* 2012;21(7):695–705.
27. Savard J, Ivers H, Savard M-H, et al. Is a video-based cognitive behavioral therapy for insomnia as efficacious as a professionally administered treatment in breast cancer? Results of a randomized controlled trial. *Sleep.* 2014;37(8):1305–14.
28. Savard J, Simard S, Ivers H, et al. Randomized study on the efficacy of cognitive-behavioral therapy for insomnia secondary to breast cancer, part I: Sleep and psychological effects. *J Clin Oncol.* 2005;23(25):6083–96.
29. Winkler A, Rief W. Effect of placebo conditions on polysomnographic parameters in primary insomnia: A meta-analysis. *Sleep.* 2015;38(6):925–31.
30. Hallfors DD, Saxe L. The dependence potential of short half-life benzodiazepines: a meta-analysis. *Am J Public Health.* 1993;83(9):1300–4.
31. Parrino L, Smerieri A, Giglia F, et al. Polysomnographic study of intermittent zolpidem treatment in primary sleep maintenance insomnia. *Clin Neuropharmacol.* 2008;31(1):40–50.
32. Wilt TJ, MacDonald R, Ouellette J, et al. Pharmacologic therapy for primary restless legs syndrome: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2013;173(7):496–505.
33. Hornyak M, Scholz H, Kohnen R, et al. What treatment works best for restless legs syndrome? meta-analyses of dopaminergic and non-dopaminergic medications. *Sleep Med Rev.* 2014;18(2):153–64.

34. Mishra SI, Scherer RW, Geigle PM, et al. Exercise interventions on health-related quality of life for cancer survivors. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Aug 15;(8):CD007566.
35. Mustian KM. Yoga as treatment for insomnia among cancer patients and survivors: a systematic review. *Eur Med J Oncol*. 2013;1:106–15.
36. Mustian KM, Sprod LK, Janelins M, Peppone LJ, Palesh OG, Chandwani K, Reddy PS, Melnik MK, Heckler C, Morrow GR. Multicenter, randomized controlled trial of yoga for sleep quality among cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 10;31(26):3233-41
37. Mercier J, Ivers H, Savard J. Yoga as treatment for insomnia among cancer patients and survivors: a systematic review . *Sleep*. 2018;41(10).
38. Johnson JA, Rash JA, Campbell TS, et al. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of cognitive behavior therapy for insomnia (CBT-I) in cancer survivors. *Sleep Med Rev*. 2016;27:20–8.
39. Zachariae R, Amidi A, Damholdt MF, et al. Internet-delivered cognitive-behavioral therapy for insomnia in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst*. 2018;110(8):880–7.
40. Guthrie KA, Larson JC, Ensrud KE, et al. Effects of pharmacologic and nonpharmacologic interventions on insomnia symptoms and self-reported sleep quality in women with hot flashes: a pooled analysis of individual participant data from four MsFLASH trials. *Sleep*. 2018;41(1).
41. Peoples AR, Garland SN, Perlis ML, et al. Effects of cognitive behavioral therapy for insomnia and armodafinil on quality of life in cancer survivors: a randomized placebo-controlled trial. *J Cancer Surviv Res Pract*. 2017;11(3):401–9.
42. Buscemi N, Vandermeer B, Friesen C, et al. The efficacy and safety of drug treatments for chronic insomnia in adults: a meta-analysis of RCTs. *J Gen Intern Med*. 2007;22(9):1335–50.
43. Winkler A, Auer C, Doering BK, et al. Drug treatment of primary insomnia: a meta-analysis of polysomnographic randomized controlled trials. *CNS Drugs*. 2014;28(9):799–816.
44. Glass J, Lancôt KL, Herrmann N, et al. Sedative hypnotics in older people with insomnia: meta-analysis of risks and benefits. *BMJ*. 2005;331(7526):1169.
45. Palmaro A, Dupouy J, Lapeyre-Mestre M. Benzodiazepines and risk of death: Results from two large cohort studies in France and UK. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25(10):1566–77.
46. Barker MJ, Greenwood KM, Jackson M, et al. Persistence of cognitive effects after withdrawal from long-term benzodiazepine use: a meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(3):437–54.
47. Chen WY, Giobbie-Hurder A, Gantman K, et al. A randomized, placebo-controlled trial of melatonin on breast cancer survivors: impact on sleep, mood, and hot flashes. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(2):381–8.
48. Ma Y, Hall DL, Ngo LH, Liu Q, Bain PA, Yeh GY. Efficacy of cognitive behavioral therapy for insomnia in breast cancer: A meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021 Feb.

## 8 La Cardiotossicità da trattamenti

### 8.1 Introduzione

Nei paesi occidentali le malattie cardiovascolari e le malattie tumorali sono le prime due cause di morte per malattia. Nei Pazienti oncologici che ricevono trattamenti cardiotossici, dunque, i due scenari morbosi si incrociano in una temibile sintesi che mette biunivocamente a rischio la prognosi del Paziente.

Le malattie cardiovascolari rappresentano infatti, dopo le ricadute tumorali e i secondi tumori maligni, la terza causa di morte nei Pazienti lungo-sopravvivenenti ad un tumore pediatrico, essendo quindi la prima causa non oncologica (1). Negli Stati Uniti i Pazienti viventi con storia di pregressa patologia oncologica sono stimati ammontare nel 2016 a 15,5 milioni, per raggiungere i 20 milioni nel 2020; in Italia i survivors sono circa un milione. Con l'aumentare del numero di Pazienti long-term survivors e dell'età media della popolazione generale (che di per sé comporta un aumentato rischio cardiovascolare), e considerando l'incremento del numero di Pazienti con tumore che hanno una storia di malattia cardiaca o di rischio cardiovascolare, si comprende come l'attenzione alle problematiche cardio-oncologiche affronti istanze non solo mediche, ma anche sociali ed economiche, e richieda nuove strategie (2).

#### *Nota metodologica – Come valutare limiti della letteratura e bilancio beneficio / danno*

La valutazione della letteratura relativa alla cardiotossicità nei Pazienti oncologici con lungo-sopravvivenza deve essere ispirata a criteri di cautela in quanto gli studi sono molto eterogenei, com'è comprensibile accada per categorie di nuova definizione. Le motivazioni sono molteplici: una parte di informazioni “storiche” deriva da sopravvivenenti con diagnosi oncologica in età pediatrica, non linearmente trasferibili alla popolazione adulta (33, 34); gli studi datati si riferiscono a metodologie diagnostiche e terapie molto differenti dalle attuali; molte analisi raccolgono dati retrospettivamente; la popolazione in studio presenta comorbidità cardiovascolari il cui riscontro può epidemiologicamente non essere ascrivibile del tutto alle pregresse terapie oncologiche; la gran parte degli studi riguardanti soprattutto la prevenzione e la terapia delle cardiotossicità da trattamenti oncologici si riferiscono all'impiego della chemioterapia antitumorale, mentre ad oggi sono solo occasionali gli studi formalmente

rivolti alla gestione della tossicità cardiovascolare da targeted therapies e da immunoterapici, categorie emergenti in oncologia clinica.

*Queste considerazioni condizionano l'intera letteratura in campo cardio-oncologico, rappresentando un comune denominatore da associare a ciascuno dei quesiti riportati di seguito, nella valutazione dei limiti della letteratura stessa e del bilancio beneficio / danni dei singoli interventi.*

I riscontri bibliografici sono stati rilevati in Cochrane Library ([www.cochranelibrary.com](http://www.cochranelibrary.com)) e in PubMed ([www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/)), valutando solo articoli pubblicati in lingua inglese, con le seguenti parole chiave: cardio-oncology; cardio-oncology AND survivors; cardiac dysfunction AND survivors; cardsafety; cardiac dysfunction; cardiotoxicity; cardiotoxicity AND biomarkers; cardiotoxicity AND immunotherapy; cardiotoxicity AND targeted therapy; cardiotoxicity AND chemotherapy; cardiotoxicity AND cancer; cardiac failure AND oncology; cardiotoxicity AND prevention.

## **8.2 Il cambio di mentalità**

L'effetto potenzialmente tossico dei trattamenti antitumorali nei confronti dell'apparato cardiovascolare è da sempre all'attenzione prioritaria dell'Oncologo Clinico, in virtù delle conseguenze potenzialmente severe che ne possono derivare.

Tuttavia, è solo negli ultimi anni che si è passati da un atteggiamento analitico ed estemporaneo, che considerava la cardiotossicità come effetto collaterale relativo alla singola molecola da valutare caso per caso, ad un approccio di sintesi globale e organizzativo. Oggi infatti si parla di "Cardio-oncologia" riferendosi a modelli organizzativi di comportamento clinico che prevedano l'inquadramento multidisciplinare ab initio con l'intervento proattivo e congiunto dell'Oncologo e del Cardiologo nella gestione del Paziente sottoposto a trattamenti potenzialmente tossici per l'apparato cardiovascolare; in questi modelli vengono inoltre previste modalità di intervento sia a breve che a lungo termine, con particolare riguardo per i Pazienti lungo-sopravvissuti in cui le tossicità, superata la fase dell'attenzione prioritaria alla prognosi oncologica, rischiano di compromettere seriamente la qualità di vita. Questo

cambiamento di mentalità si riverbera anche in ambito accademico, con la creazione di veri e propri corsi di formazione per il training multidisciplinare cardio-oncologico.

La maggiore attenzione della comunità scientifica internazionale al problema è attestata in primo luogo dalla maggior precisione con cui vengono riportate le manifestazioni cardiovascolari. In tal senso è da segnalare il profondo rinnovamento degli schemi classificativi di riferimento, impiegati per la descrizione e classificazione della “cardiotossicità”. Infatti, la nuova classificazione Common CTCAE v.5 del novembre 2017 identifica ben 28 items sotto la categoria “Cardiac toxicity”, riservando una classificazione a parte alle tossicità vascolari (3). L’European Society of Cardiology (ESC) ha lanciato un registro per la documentazione analitica della Cardiac Oncology Toxicity (COT) per i Pazienti con carcinoma della mammella (4).

Inoltre, è importante segnalare la produzione di raccomandazioni per la cardiosafety specificamente elaborate per i Pazienti sottoposti a terapie oncologiche, ed è significativo come tali schemi classificativi e raccomandazioni provengano dalle associazioni e comunità scientifiche appartenenti ad entrambe le specialità, testimoniando della comune sensibilità acquisita in uno sforzo comune di ottimizzazione multispecialistica.

L’International Cardiooncology Society (ICOS) e il Canadian Cardiac Oncology Network (CCON) hanno recentemente pubblicato una proposta di raccomandazioni per il training cardioncologico, orientate ad un miglioramento organizzativo su base locale, nazionale e internazionale per l’assistenza e la ricerca in campo cardioncologico (5). Sulla stessa scia, Autori Statunitensi delineano una proposta di percorso formativo orientato alla creazione di un curriculum cardio-oncologico che superi la non unitaria organizzazione attuale (6). In una recentissima pubblicazione, l’American Heart Association ha elaborato uno statement con la proposta di un modello di “cardio-oncology rehabilitation” (CORE) quale approccio multimodale, di cui si auspica l’implementazione per i Pazienti ed i survivors a rischio di complicanze cardiovascolari (7).

La Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity della European Society of Cardiology (ESC) ha pubblicato un dettagliato position paper nel 2016 in cui vengono riportate delle vere e proprie linee guida (8). Sempre in ambito europeo, l’European Society of Medical Oncology (ESMO) ha elaborato nel 2012 le proprie linee guida per la gestione delle tossicità cardiovascolari indotte da

chemioterapia, targeted therapies e radioterapia, da parte di un working group che prevedeva la compresenza di estensori cardiologi e oncologi (9).

### 8.3 Definizione di cardiotossicità: oltre la LVEF

Attualmente la pietra angolare per la rilevazione della disfunzione cardiaca da trattamento antineoplastico e per il monitoraggio cardiologico del paziente oncologico è l'integrazione dell'elettrocardiogramma basale con la quantificazione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF left ventricular ejection fraction) mediante imaging ecocardiografico bidimensionale (2D). Gli effetti cardiotossici delle antracicline e del trastuzumab sulla funzione cardiaca sono stati a lungo riconosciuti, tuttavia molte delle più recenti terapie mirate tra cui gli inibitori della tirosin-chinasi e l'immunoterapia sono anch'esse associate a disfunzione cardiaca. Pertanto prima del trattamento antineoplastico potenzialmente cardiotossico è essenziale la valutazione basale della funzione cardiaca, in modo particolare per i pazienti a rischio più elevato. L'ecocardiografia è emersa come tecnica chiave per il monitoraggio della funzione cardiaca durante la cura del cancro poiché presenta vantaggi intrinseci: facile disponibilità nella strumentazione, ripetibilità, basso costo, mancanza di esposizione alle radiazioni; tuttavia l'accuratezza dell'ecocardiografia 2D è limitata dalla dipendenza di adeguate finestre acustiche (peggiori nei pazienti oncologici, ad esempio dopo mastectomia), ed ha dimostrato di essere affidabile solo nel rilevare variazioni seriali di LVEF superiori a 10 punti percentuali. Pertanto questa variabilità nella misurazione potrebbe essere troppo grande per prevedere in modo affidabile e significativo la disfunzione cardiaca. Un'altra importante limitazione è la ridotta sensibilità dell'ecocardiografia nel rilevare disfunzione cardiaca subclinica. L'imaging ecocardiografico di deformazione miocardica (strain), noto anche come strain longitudinale globale (GLS), misura della deformazione cardiaca, ha dimostrato di essere un predittore più sensibile della disfunzione cardiaca rispetto al solo LVEF, con un promettente valore prognostico (40). L'imaging cardiaco con risonanza magnetica (CMR, cardiac magnetic resonance) può fornire una valutazione accurata della funzione sistolica e diastolica ventricolare sinistra, della massa ventricolare e dell'infiammazione e perfusione tissutale. La CMR è considerata l'imaging di riferimento non solo per la quantificazione dei volumi e della funzione biventricolare ma ha una riproducibilità superiore all'ECO2D per la misurazione della LVEF e della massa ventricolare. La metodica medico-

nucleare possiede una maggiore sensibilità nello screening per la cardiomiopatia, di estrema importanza nel monitoraggio della tossicità cardiovascolare (immune checkpoint inhibitors) e nella valutazione delle misurazioni in corso di trattamento antineoplastico prolungato, ma soprattutto nel rilevare disfunzione diastolica precoce che in alcuni casi può precedere la disfunzione sistolica. In relazione alla riproducibilità e accuratezza nel rilevare necrosi/fibrosi miocardica la CMR è anche vantaggiosa perché capace di dare informazioni su cardiomiopatie preesistenti o che si sviluppano durante trattamento antineoplastico. L'elevata sensibilità e specificità della CMR è limitata dalla sua intrinseca disponibilità e costo (40).

Questa valutazione fondamentale porta a due considerazioni su cui si deve basare la Cardiooncologia moderna in un'ottica sia assistenziale che di ricerca: **1)** la riduzione della frazione di eiezione è espressione solo di una delle molteplici tossicità cardiache; **2)** occorre concentrare lo sforzo di ricerca su indicatori di danno miocardico del tutto precoci (biomarkers di cardiotossicità; imaging ecocardiografico), su cui adattare la condotta clinica soprattutto in ottica preventiva.

✓ Riguardo il primo punto, le possibili conseguenze cardiovascolari delle terapie oncologiche sono oggi classificate in otto gruppi, in relazione alla patofisiologia e alle manifestazioni cliniche (10):

- a. disfunzione miocardica e scompenso cardiaco;
- b. malattia coronarica;
- c. malattia valvolare;
- d. aritmie (antineoplastici che prolungano l'intervallo QTc);
- e. ipertensione arteriosa
- f. malattia tromboembolica
- g. ipertensione polmonare
- h. complicanze pericardiche

Questa nuova classificazione rende conto di un quadro pleomorfo che richiede una valutazione articolata, e non della singola LVEF, per un corretto inquadramento e per l'elaborazione di strategie preventive e terapeutiche realmente mirate. Si tiene infatti conto anche dell'emergere di tossicità peculiari o prevalenti con i nuovi farmaci a target molecolare e con gli inibitori dei checkpoint immunitari. L'impatto di nuove

molecole target sull'intervallo QTc (crizotinib, ceritinib, alectinib, vemurafenib, dabrafenib) e le miocardiopatie, rare ma minacciose per la vita (nivolumab + ipilimumab; cobimetinib, trametinib, binimetinib) impongono un approccio caratterizzato da un'impostazione multispecialistica e proattiva (11, 12).

Un'attenzione particolare viene oggi rivolta alla diagnosi e monitoraggio della cardiosafety dei Pazienti in trattamento con inibitori dei checkpoint immunitari. La particolarità dipende da due elementi: 1) si tratta di molecole relativamente nuove, con meccanismo d'azione innovativo e possibilità di emergenza di nuovi profili di tossicità, anche in relazione a sempre più prolungati periodi di somministrazione; 2) le tossicità che stiamo imparando a gestire possono insorgere anche parecchi mesi dalla fine dei trattamenti, e si profilano come ancor più temibili in relazione all'impiego di tali molecole in setting adiuvante (vedi dabrafenib + trametinib e immunoterapia con nivolumab o pembrolizumab in terapia adiuvante del melanoma), aumentando così la quota di Pazienti long term survivors e bisognevoli di follow-up cardiologico a lungo termine (12).

**Quesito 19:** *La determinazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) è oggi sufficiente per il monitoraggio della cardiosafety dei pazienti in trattamento con nuove molecole e per il riscontro di sequele cardiache nei long-term survivors?*

Dei 1104 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 6 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

La determinazione ecocardiografia della LVEF rappresenta una modalità di pratica applicabilità quale esame di base realizzato in ogni Servizio di Cardiologia. Come tale, ha una diffusione capillare ed un'economicità che ne ha consolidato l'uso. I suoi limiti sono altresì definiti, avendo una soglia di rilevazione della tossicità cardiaca che attesta di un danno cardiaco attuale, piuttosto che predirne l'insorgenza. Inoltre, il metodo è gravato da un'intrinseca subiettività di valutazione.

La letteratura cardiologica generalista presenta innumerevoli contributi che delineano le caratteristiche specifiche della metodica, con i suddetti limiti: espressione di danno in corso e non predittiva; variabilità subiettiva di rilevazione.

La più recente letteratura ad orientamento cardiooncologico conferma questi elementi nel paziente oncologico e nel paziente lungo-sopravvive (8, 9, 10, 11, 14, 24). Conferme sono state attestate nel monitoraggio di Pazienti lungo-sopravvivenenti dopo diagnosi di neoplasia in età pediatrica (33).

Inoltre, alcune delle cardiotossicità emergenti a seguito delle terapie di recente introduzione (turbe della conduzione da targeted therapies; cardiovasculopatie autoimmuni da inibitori dei checkpoint immunitari) possono non essere elettivamente intercettate dalla metodica (20).

La rilevanza del quesito quindi si riconduce da un lato alla diffusione della metodica, inserita nel work-up basale di ogni paziente oncologico in terapia, dall'altro alla necessità del clinico di disporre di strumenti predittivi di cardiotossicità, che consentano una diagnosi ampiamente preclinica e che includano le terapie più moderne.

Se le immagini ecocardiografiche non sono di qualità sufficiente per determinare misurazioni LVEF accurate, la CRM può essere considerata un'opzione di imaging alternativa.

**Bilancio beneficio/danno:** complessivamente le evidenze suggeriscono un vantaggio nel monitoraggio della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF), come parametro di valutazione della cardiosafety.

**Limiti:** disegno di studio, mancanza di generalizzabilità e rischio di imprecisione.

| Qualità Globale delle prove             | Raccomandazione clinica  | Forza della raccomandazione |
|---|--|-----------------------------|
| ALTA                                    | Per il monitoraggio della cardiosafety dei pazienti in trattamento con nuove molecole e per il riscontro di sequele cardiache nei longterm survivors, la determinazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF), può essere presa in considerazione come prima opzione (8-11, 14, 24). | Condizionata a favore       |
| <b>COI: nessun conflitto dichiarato</b> |  |                             |

2) Per quanto riguarda i **biomarkers**, essi vanno ricercati in due ambiti separati ma complementari: i marcatori sierologici (circolanti) e la modalità di imaging precoce di danno cardiaco. I marcatori sierici

presentano diversi vantaggi, come la semplicità di uso (semplice prelievo) la ripetibilità, il risparmio di tempo ed economico. Tra i marcatori sierici, la troponina è largamente la più studiata, con evidenza limitata dalla eterogeneità degli studi riguardo la standardizzazione della metodologia analitica, la variabilità delle patologie tumorali analizzate, e la definizione stessa di cardiotossicità nonché la cadenza di monitoraggio adottate nei vari studi. La maggior parte dei riscontri di letteratura riguarda il suo impiego nel monitoraggio dei trattamenti con antracicline, ed esistono sporadiche segnalazioni anche per le terapie targeted (sunitinib, sorafenib, trastuzumab) (11).

Diverse sono le segnalazioni che profilano un ruolo positivo della troponina nella preselezione dei Pazienti a rischio cardiotossico e nella valutazione precoce di rischio incipiente, ma la suddetta variabilità metodologica fornisce un quadro complessivo ad oggi non univoco. L'elevazione precoce della troponina I (TnI) è stata anche impiegata in Pazienti trattati con terapia ad alte dosi come indicatore per un trattamento profilattico con enalapril per un anno, riscontrando una significativa cardioprotezione rispetto ai Pazienti non trattati (14).

Altri markers studiati sono i peptidi natriuretici, come il peptide natriuretico B (BPN) e il frammento amino-terminale della molecola inattiva (NT-proBNP), rilasciati dai ventricoli in risposta a sovraccarico o stress di parete (15, 16). I limiti di questi studi riguardanti i peptidi natriuretici sono simili a quelli della troponina (disegno retrospettivo, campioni di piccole dimensioni, mancanza di standardizzazione metodologica) con risultati conclusivi contrastanti. Risultati ancor più parziali e preliminari, anche se incoraggianti, riguardano ulteriori markers circolanti come la mieloperossidasi (MPO) (17) e i microRNAs (18).

Come ulteriore importante passo verso la medicina di precisione, anche la genetica viene recentemente coinvolta nella ricerca cardiooncologica, per la identificazione di varianti genetiche che predispongano o proteggano nei confronti di eventi avversi cardiologici, auspicando che un ulteriore valore aggiunto derivi da strategie multimodali che includano diversi biomarkers (circolanti e genetici) con le metodiche di imaging cardiaco. E' in corso uno studio rivolto ad elaborare un modello di predizione di rischio per i pazienti pediatrici attraverso l'integrazione di fattori di rischio clinici, parametri di imaging, biomarkers e fattori genomici (19)

In atto non esistono formali linee guide che delineano il biomarker ideale, il corretto timing di determinazione e l'eventuale integrazione con altre metodiche (13).

In sintesi, l'impiego promettente dei biomarkers come strumento "cost-effective" per valutazione precoce e monitoraggio di eventi cardiaci ha condotto a numerosi studi alla ricerca di nuovi biomarkers cardiaci, quali markers di disfunzione endoteliale, ischemia miocardica subclinica, stress ossidativo e infiammazione, ma ad oggi il loro ruolo necessita di ulteriori approfondimenti (20-21).

***Quesito 20: Nel tentativo di predire tossicità cardiaca, monitorare i trattamenti in corso e identificare precocemente le sequele cardiache dei trattamenti oncologici è raccomandata la valutazione di biomarkers cardiaci?***

Dei 1104 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 11 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

La valutazione dei biomarkers di cardiotoxicità da trattamenti oncologici è forse l'argomento che risente maggiormente della eterogeneità della letteratura al riguardo. Esistono infatti numerosi contributi, in termini di studi randomizzati prospettici, revisioni sistematiche e specifiche metaanalisi riguardanti il ruolo dei biomarcatori cardiaci nel Paziente cardiologico in generale, i cui risultati non sono ovviamente traslabili al Paziente in terapie oncologiche.

Le linee guida di Società oncologiche riportano del possibile ruolo dei biomarkers cardiaci, con prevalente riferimento alla troponina, come strumento di monitoraggio del Paziente oncologico in trattamento e/o in follow-up, senza indicare precisi momenti di impiego e snodi decisionali basati su tale parametro (7,8,24). La stessa definizione di "cardiotoxicità" è molto variabile nei diversi studi (sintomaticità vs. asintomaticità; modalità strumentale della identificazione del danno preclinico; momento del dosaggio del/dei biomarker/s; frequenza del monitoraggio sierologico) (7,10,11,13,15,19). Le Linee guida ESMO includono la troponina in una flow-chart formale nel monitoraggio del Paziente in trattamento con farmaci cardiotoxici (9).

Ancor più limitata e frammentata, e con esiti variabili e incostanti, è la letteratura riguardante gli altri marcatori sierologici di danno cardiaco, per poterli acquisire come indicatori standard di gestione clinica (11,16,17,18,19,21,35).

In un recente studio il dosaggio della troponina è stato impiegato proattivamente per iniziare un trattamento preventivo di cardioprotezione con enalapril. I Pazienti sono divisi in due gruppi: il “prevention arm” in cui l’enalapril è iniziato contestualmente all’avvio della chemioterapia, e il “troponin-triggerd arm”, in cui l’enalapril viene somministrato nei Pazienti che mostrano una precoce elevazione della troponina; il dosaggio del marcatore avviene prima e dopo ogni ciclo chemioterapico, insieme alla valutazione elettrocardiografica ed ecocardiografica. L’incremento della troponina (end point primario) è risultato uguale nei due gruppi, indipendentemente dal trattamento con enalapril, preventivo ovvero a la demand; considerando il beneficio del farmaco nella prevenzione della disfunzione ventricolare, la strategia adattata al valore della troponina (“troponin-triggered”) appare più conveniente (30)

La rilevanza del quesito si ricollega alla necessità di disporre di un metodo multidimensionale di monitoraggio del Paziente oncologico in trattamento, visto che nessuna singola metodica è in grado di assicurare una diagnosi preclinica di danno cardiaco.

**Bilancio beneficio/danno:** la letteratura indirizza verso la ricerca di uno strumento multidimensionale, che includa almeno uno (o più) biomarker circolante e una metodica strumentale (11, 13, 16, 17, 19).

**Limiti:** disegno di studio, bassa numerosità campionaria e scarso numero di eventi (imprecisione).

| Qualità dell'evidenza                   | Raccomandazione clinica  | Forza della raccomandazione   |
|---|--|-------------------------------|
| <b>BASSA</b>                            | Nel tentativo di predire tossicità cardiaca, monitorare i trattamenti in corso e identificare precocemente le sequele cardiache dei trattamenti oncologici, la valutazione di biomarkers cardiaci non dovrebbe essere presa in considerazione (7, 10, 11,13, 15-19, 21, 35). | <b>Condizionata a sfavore</b> |
| <b>COI: nessun conflitto dichiarato</b> |  |                               |

## 8.4 Prevenzione e terapia della Cardiotossicità nei survivors

### *Prevenzione*

La valutazione iniziale del Paziente long term survivor è simile a quella del Paziente che viene valutato per l'avvio di un trattamento oncologico, con l'aggiunta della specifica anamnesi terapeutica oncologica.

E' cruciale pertanto la **valutazione del rischio al baseline che deve comprendere quattro fattori per rischio cardiovascolare:**

- malattia cardiaca presente, soprattutto se asintomatica (disfunzione ventricolare sub-clinica; malattia coronarica subclinica; ipertensione arteriosa; aritmie, ecc.);
- pregressi trattamenti antitumorali cardiotossici (terapie farmacologiche e/o radianti);
- fattori di rischio demografici (età, storia familiare, comorbidità)
- stile di vita (fumo, vita sedentaria, consumo di alcool, obesità)

Data la sovrapposizione dei fattori di rischio nelle malattie cardiovascolari e nei tumori, e considerata la cardiotossicità di molte terapie antitumorali, per tutti i survivors oncologici deve essere perseguita la riduzione del rischio attraverso modificazioni dello stile di vita (v. dopo).

Riguardo all'aspetto prettamente farmacologico, diverse misure preventive consolidate nella pratica clinica devono a tutt'oggi essere tenute in conto nella pianificazione terapeutica: ridurre la dose cumulativa di antracicline, impiego di schemi infusionali prolungati, impiego di formulazioni liposomiali di antracicline, impiego di cardioprotettori sono tutte misure dai risultati consolidati nella pratica clinica ed enfatizzate dalle società scientifiche (24).

Questi due aspetti appena esposti (correzione stile di vita e misure farmacologiche tradizionali), sono adottate dalle Linee Guida ASCO come esclusive raccomandazioni nella minimizzazione del rischio cardiotossico prima dell'inizio delle terapie (24). Tali Linee Guida fanno anche riferimento alla prevenzione farmacologica della cardiotossicità come area di ricerca attiva (studio PRADA con candesartan e metoprololo; studio PREVENT con atorvastatina; studio OVERCOME con enalapril e carvedilolo, ecc), ma non includono alcun farmaco nelle raccomandazioni relative alle strategie preventive da applicare per la minimizzazione del rischio prima dell'inizio della terapia oncologica. Diverse molecole appartenenti alle categorie degli ACE inibitori (enalapril, perindopril), B-bloccanti (carvedilolo, metoprololo), antagonisti del recettore dell'angiotensina (candesartan), statine

(atorvastatina) sono state testate come profilassi della cardiotoxicità nei pazienti sottoposti a trattamenti chemioterapici e biologici (25 - 29).

Un recente studio multicentrico italiano (studio ICOS One, citato sopra) ha valutato un'innovativa strategia preventiva in Pazienti in trattamento con antracicline, trattati con enalapril sin dall'inizio o alla risalita della troponina; considerando il beneficio del farmaco nella prevenzione della disfunzione ventricolare, la strategia adattata al valore della troponina ("troponin-triggered") è considerata più conveniente (30).

L'attesa dei dati più maturi da tali studi, la realizzazione di ulteriori studi con reclutamento e follow-up più estensivi e qualche segnalazione negativa (31), rendono ancora imprecisati i confini della farmacoprevenzione attiva della cardiotoxicità da agenti antitumorali. Oltre agli interventi farmacologici, quelli sullo stile di vita hanno un impatto importante sulla prevenzione cardiovascolare dei pazienti in trattamento con agenti antitumorali. L'aumentato rischio di decesso è correlato non solo all'esposizione a terapie potenzialmente cardiotossiche, ma anche alle comorbidità dei pazienti, inclusi fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, diabete, dislipidemia etc) che possono essere esacerbati da altri eventi di riscontro frequente nei pazienti in terapia antineoplastica, quali depressione, comportamento sedentario ed aumento di peso. È noto, infatti, che l'obesità e uno stile di vita sedentario aumentano sia il rischio di malattia cardiovascolare sia di varie neoplasie, incluso il cancro al seno. Pertanto, uno stile di vita consapevole della gestione del peso, della dieta e dell'attività fisica ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza globale nei pazienti con cancro mitigando molti dei fattori di rischio associati allo sviluppo della disfunzione CV. La maggior parte della ricerca con interventi sullo stile di vita si è concentrata sull'esercizio fisico e un'alimentazione sana che potrebbe non solo ridurre il rischio di recidiva del cancro, ma anche ridurre il rischio di malattie cardiovascolari. Le attuali linee guida raccomandano ai pazienti con cancro e ai sopravvissuti di praticare un esercizio di intensità almeno moderata per circa 150 minuti a settimana. Una dieta povera di grassi, ricca di frutta, verdura e cereali integrali, combinata con la perdita di peso, può ridurre il rischio di recidiva di cancro e migliorare la mortalità generale, migliorando al contempo il rischio complessivo di complicanze cardiovascolari (40).

---

**Quesito 21: Prevenzione: misure, farmacologiche e non, possono essere consigliate su basi di evidenza per la prevenzione della cardiotoxicità a lungo termine dei trattamenti oncologici?**

Dei 1104 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 11 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

a) La prevenzione della cardiotoxicità nel Paziente lungo-sopravvivate segue le indicazioni di riduzione del rischio cardiometabolico; diversi studi hanno indicato l'utilità di agire sui fattori demografici e sullo stile di vita, accanto alla valutazione delle cardiopatie presenti e dei pregressi trattamenti oncologici, mutuando gli effetti benefici di tali interventi riscontrati nella popolazione generale. Non sono emersi studi randomizzati prospettici di valutazione di tale intervento nel paziente oncologico lungo-sopravvivate ma uno stile di vita sano per il cuore, caratterizzato da dieta ed esercizio fisico, dovrebbe essere raccomandato ai pazienti come parte delle cure di follow-up a lungo termine perché può migliorare la sopravvivenza globale e mitigare i fattori di rischio associati alla disfunzione cardiovascolare (40). Sebbene siano indicate ulteriori ricerche specifiche sugli interventi sullo stile di vita nella sopravvivenza, uno studio di coorte retrospettivo su sopravvissuti adulti del linfoma di Hodgkin ha valutato il comportamento dell'esercizio in correlazione all'incidenza di eventi CV per un periodo di 12 anni. Lo studio ha evidenziato che un intenso esercizio fisico nei sopravvissuti era correlato a un ridotto rischio di un evento cardiovascolare (41). Per il tumore della mammella (22) e della prostata (23) è stato proposto di recente l'impiego dell'acronimo "ABCDE" per la riduzione del rischio (A: awareness/aspirin; B: blood pressure; C: cholesterol/cigarettes; D: diet/diabetes/dose chemo-radiotherapy; E: exercise/echocardiogram); in entrambi i casi si tratta di ipotesi di lavoro e pareri di esperti, senza indicazioni di risultati prospettici sulla effettiva ricaduta preventiva sulla cardiotoxicità, in assenza di linee guida formali per la prevenzione della cardiotoxicità in questi due gruppi di pazienti.

Le strategie riabilitative generali per i Pazienti oncologici, unite allo sviluppo della cardiooncologia come branca autonoma, hanno condotto alla proposta di protocolli dedicati di riabilitazione cardio-oncologica. L'acronimo "CORE" (CardioOncology Rehabilitation) esprime una nuova ipotesi di coordinamento tra la riabilitazione tradizionale oncologica e il programma polifunzionale di riabilitazione cardio-oncologica, attraverso una collaborazione multidisciplinare (7). L'algoritmo proposto prevede diversi step di

intervento, estesi a tutto l'iter terapeutico (prima, durante e dopo l'implementazione della terapia oncologica), con il coinvolgimento di terapisti orientati a diverse aree funzionali (attività fisica, linguaggio, ecc.), coordinati con l'intervento dello specialista cardio-oncologo (7). A fronte della forte aspettativa, per la strategia CORE non si è ancora raggiunta l'evidenza clinica richiesta per il collocamento all'interno di linee guida o di sistemi di rimborso assicurativo (42)

b) La correzione dello stile di vita e le misure farmacologiche tradizionali (formulazioni liposomiali, riduzione di dose, cardioprotettori, ecc.) sono adottate dalle Linee Guida ASCO come esclusive raccomandazioni nella minimizzazione del rischio cardiotossico prima dell'inizio delle terapie (24). In letteratura la prevenzione farmacologica della cardiotossicità è un'area di ricerca attiva con farmaci cardioattivi in diversi studi sopracitati (candesartan, metoprololo, atorvastatina; enalapril, carvedilolo, ecc); tali studi non hanno portato a risultati univoci, per cui le linee guida internazionali non includono una specifica molecola nelle raccomandazioni relative alle strategie preventive da applicare per la minimizzazione del rischio prima dell'inizio della terapia oncologica (7, 8, 9, 24). Diverse molecole appartenenti alle categorie di ACE inibitori (enalapril, perindopril), B-bloccanti (carvedilolo, metoprololo), antagonisti del recettore dell'angiotensina (candesartan), statine (atorvastatina) sono state testate come profilassi della cardiotossicità nei pazienti sottoposti a trattamenti chemioterapici e biologici (25 - 29).

c) La cardiotossicità da farmaci biologici (targeted therapies e inibitori check-point immunitari) è un settore in rapida e complessa evoluzione. La letteratura mostra numerose segnalazioni aneddotiche, revisioni di letteratura (11) e qualche revisione sistematica (12, 29, 35) riguardante le tossicità cardiache conseguenti a queste nuove modalità terapeutiche, in assenza di studi prospettici elettivamente rivolti alla valutazione di una specifica modalità di prevenzione di sequele cardiovascolari. Per quanto riguarda gli inibitori dei check point immunitari, è necessario attendere i dati relativi a follow-up più significativi relativi sulla cardiotossicità, in relazione a due aspetti cruciali: a) insorgenza di effetti collaterali tardivi a lungo termine, anche dopo la sospensione del trattamento; b) il recente impiego in setting adiuvante, che identificherà un'ulteriore quota di Pazienti lungo-sopravvissuti pretrattati con questi farmaci. Alcune review recenti (43, 44) continuano ad essere basate su raccolte di singole esperienze, peraltro

confermando anche per questi nuovi farmaci la bassa specificità predittiva dei biomarkers di cardiotoxicità oggi disponibili, e facendo riferimento alle raccomandazioni generali per la gestione degli eventi immunocorrelati. Le modalità di monitoraggio attualmente messe in atto prevedono infatti strategie generaliste basate sugli strumenti di monitoraggio cardiologico (ecg, ecocardiogramma, biomarkers sierici), in assenza di flow-chart dedicate. Non disponiamo di indicazioni di evidenza attuali per la prevenzione farmacologica in corso di terapia con farmaci biologici.

**Bilancio beneficio/danno:** complessivamente le evidenze supportano l'intervento in questione, suggerendo un potenziale beneficio dal suo impiego.

**Limiti:** disegno di studio, mancanza di generalizzabilità, imprecisione.

| Qualità Globale delle prove             | Raccomandazione clinica   | Forza della raccomandazione |
|---|---|-----------------------------|
| MODERATA                                | Per la prevenzione della cardiotoxicità a lungo termine dei trattamenti oncologici, l'intervento sullo stile di vita e sui fattori demografici può essere preso in considerazione (11, 12, 25-29, 35,41, 43, 44). | Condizionata a favore       |
| <b>COI: nessun conflitto dichiarato</b> |   |                             |

### *Terapia*

Le raccomandazioni validate oggi reperibili in letteratura sono prevalentemente orientate verso i lungosopravvissuti da neoplasie in età pediatrica e adolescenziale (32 - 34). L'orientamento terapeutico si basa su misure comportamentali già espresse in fase di prevenzione (stile di vita con aggiustamenti dietetici, abolizione di fumo e alcool, esercizio fisico) e presidi farmacologici (impiego di ACE inibitori, beta-bloccanti, aspirina, statine); tuttavia i dati a supporto dell'efficacia di questi interventi sono limitati per i long-term survivors adulti, e non vi sono precise raccomandazioni per il trattamento di pazienti che sviluppino scompenso cardiaco come conseguenza di trattamenti antitumorali, al di là delle indicazioni generali esistenti per i pazienti con disfunzione ventricolare (36). Un importante studio italiano ha recentemente evidenziato l'importanza di un intervento precoce nel recupero della funzione cardiaca in Pazienti sottoposti a terapia con antracicline (25); infatti la probabilità di recupero della LVEF si è

dimostrata elevata nei pazienti trattati con ACE inibitori o beta-bloccanti entro i due mesi dalla fine della chemioterapia, per ridursi nei mesi successivi, fino al mancato recupero della LVEF per i pazienti trattati dopo sei mesi; inoltre, il beneficio clinico appariva più evidente per i pazienti asintomatici. Questo rilievo sottolinea l'importanza cruciale di un riscontro precoce della cardiotossicità e suggerisce l'efficacia di un trattamento con tali farmaci cardiologici nei casi di cardiomiopatia correlata alle antracicline (35).

La durata del trattamento dello scompenso cardiaco da chemioterapia rimane incerta, anche se alcuni dati suggeriscono l'utilità di una lunga durata (36 - 39).

Per quanto concerne la gestione della cardiotossicità da inibitori dei check-point immunitari, ferma restando l'indicazione all'impiego delle terapie sintomatiche già largamente sperimentate per specifiche cardiopatie acute (scompenso cardiaco; shock cardiogeno; versamento pericardico +/- pericardite; aritmie severe, ecc.), non abbiamo evidenze che i farmaci noti, come gli ACE inibitori o i b-bloccanti, siano efficaci nella prevenzione degli effetti cardiotossici da inibitori dei check point immunitari. Di sicuro un ruolo chiave, se non prevalente, sarà svolto dal cortisone in sinergia con tali farmaci, in relazione alla patogenesi autoimmune di tutti gli effetti collaterali indotti, incluso quelli cardiaci (12). Ad oggi non disponiamo di alcun algoritmo relativo al monitoraggio cardiologico e trattamento di questi Pazienti, ma iniziali segnalazioni di singole esperienze o pareri di esperti concernenti queste tossicità cardiache che sono piuttosto rare ma sempre clinicamente significative e non raramente fatali (12).

## Bibliografia

1. Fradley MG, Brown AC, Shields B, et al. Developing a comprehensive Cardio-Oncology Program at a Cancer Institute: the Moffitt Cancer Center experience. *Oncology Reviews* 2017;11:340-8.
2. Pudil R. The future role of Cardio-oncologist. *Cardiac Failure Review*, 2017;3(2):140-2.
3. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0. Available from: [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/docs/CTCAE\\_v5\\_Quick\\_Reference\\_5x7.pdf](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf), Accessed July 28, 2018.
4. Lancellotti P, Anker SD, Donal E, et al. EACVI/HFA Cardiac Oncology Toxicity Registry in breast cancer patients: rationale, study design, and methodology (EACVI/HFA COT Registry) EURObservational Research Program of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:466 – 70.
5. Lenihan DJ, Hartlage G, DeCara J, et al. CardioOncology Training: A Proposal From the International Cardioncology Society and Canadian Cardiac Oncology Network for a New Multidisciplinary Specialty. *J Card Fail*. 2016;22(6):465-71.
6. Johnson MN, Steingart R, Carver J. How to Develop a Cardio-oncology Fellowship *Heart Fail Clin*. 2017;13(2):361-6.
7. Gilchrist SC, Barac A, Ades PA, et al. A scientific statement from the american heart association. *circulation*. 2019;139(21):e997-1012.
8. Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Muñoz D, et al. 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(36):2768-2801.
9. Curigliano G, Cardinale D, Suter T, et al. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl 7):vii155–vii166.
10. Haugnes HS, Wethal T, Aass N, et al. Cardiovascular risk factors and morbidity in long-term survivors of testicular cancer: a 20-year follow-up study. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4649-57.
11. Blaes AH, Thavendiranathan B, Moslehi J. Cardiac toxicities in the era of precision medicine: underlying risk factors, targeted therapies, and cardiac biomarkers *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2018;38:764-74.

12. Lyon AR, Yousaf N, Battisti NML, et al. Immune checkpoint inhibitors and cardiovascular toxicity. *Lancet Oncol.* 2018;19: e447–58.
13. Tan LL, Lyon AR. Role of Biomarkers in Prediction of Cardiotoxicity During Cancer Treatment. *Curr Treat Options Cardio Med.* 2018;20:54-69.
14. Cardinale D, Colombo A, Sandri MT, et al. Prevention of high-dose chemotherapy-induced cardiotoxicity in high-risk patients by angiotensin-converting enzyme inhibition. *Circulation.* 2006;114(23):2474-81.
15. Armenian SH, Gelehrter SK, Vase T, et al. Screening for cardiac dysfunction in anthracycline-exposed childhood cancer survivors. *Clin Cancer Res.* 2014;20(24):6314-23.
16. Yidirim A, Tunaoglu FS, Kanburoglu K, et al. The utility of NT-proBNP and various echocardiographic methods in the determination of doxorubicin induced subclinical late toxicity. *Kardiol Pol.* 2013;71(1):40-46.
17. Ki B, Putt M, Sawaya H, et al. Early increase in multiple biomarkers predict subsequent cardiotoxicity in patients with breast cancer treated with doxorubicin, taxanes and trastuzumab. *J Am Coll Cardiol.* 2014, 63(8):809-16.
18. Rigaud VO, Ferreira LR, Ayb-Ferreira SM, et al. Circulating miR-1 as a potential biomarker of doxorubicin-induced cardiotoxicity in breast cancer patients. *Oncotarget* 2017;8(4):6994-7002.
19. Skitch A, Mital S, Mertens L, et al. Novel approaches to the prediction, diagnosis and treatment of cardiac late effects in survivors of childhood cancer: a multi-centre observational study. *BMC Cancer* 2017;17(1)519.
20. Curigliano G, Azambuja E, Lenihan D, et al. Prevention, Monitoring, and Management of Cardiac Dysfunction in Patients with Metastatic Breast Cancer. *The Oncologist* 2019;24:1–10.
21. Michel L, Rassaf T, Totzeck M. Biomarkers for the detection of apparent and subclinical cancer therapy-related cardiotoxicity. *J Thorac Dis.* 2018;10(Suppl 35):S4282-95.
22. Montazeri K, Unitt C, Foody JM, et al. ABCDE steps to prevent heart disease in breast cancer survivors. *Circulation.* 2014;30:e157-9.
23. Bhatia N, Santos M, Jones LW, et al. Cardiovascular effects of androgen deprivation therapy for the treatment of prostate cancer: ABCDE steps to reduce cardiovascular disease in patients with prostate cancer. *Circulation* 2016;133:537-41.
24. Armenian SH, Lacchetti C, Barac A, et al. Prevention and Monitoring of Cardiac Dysfunction in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2017; 35:893-911.
25. Cardinale D, Colombo A, Lamantia G, et al. Anthracycline-induced cardiomyopathy: clinical relevance and response to pharmacologic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jan 19;55(3):213-20.
26. Kalay N, Basar E, Ozdogru I, et al. Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(11):2258-62.
27. Bosch X, Rovira M, Sitges M, et al. Enalapril and carvedilol for preventing chemotherapy-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with malignant hemopathies: the OVERCOME trial (preventiOn of left Ventricular dysfunction with Enalapril and caRvedilol in

- patients submitted to intensive Chemotherapy for the treatment of Malignant hEmopathies). *J Am Coll Cardiol.* 2013;61(23):2355-62.
28. Gulati G, Heck SL, Ree AH, et al. Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy (PRADA): a 2 × 2 factorial, randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of candesartan and metoprolol. *Eur Heart J.* 2016;37(21):1671-80.
  29. Moslehi JJ. Cardiovascular Toxic Effects of Targeted Cancer Therapies. *N Engl J Med.* 2016;375(15):1457-67.
  30. Pituskin E, Mackey JR, Koshman S, et al. Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MANTICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *J Clin Oncol.* 2017;35(8):870-7.
  31. Cardinale D, Ciceri F, Latini R, et al. Anthracycline-induced cardiotoxicity: A multicenter randomised trial comparing two strategies for guiding prevention with enalapril: The International CardioOncology Society-one trial. *European Journal of Cancer* 2018;94:126-37.
  32. Boekhout AH, Gietema JA, Milojkovic Kerklaan B. Angiotensin II-receptor inhibition with candesartan to prevent trastuzumab-related cardiotoxic effects in patients with early breast cancer: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2016;2:1030-7.
  33. Landier W, Bhatia S, Eshelman DA, et al. Development of risk-based guidelines for pediatric cancer survivors: the Children's Oncology Group Long-Term Follow-Up Guidelines from the Children's Oncology Group Late Effects Committee and Nursing Discipline. *J Clin Oncol.* 2004;22(24):4979-90.
  34. Jankovic M, Haupt R, Spinetta JJ, et al. Long-term survivors of childhood cancer: cure and care-the Erice Statement (2006) revised after 10 years (2016). *J Cancer Surviv.* 2018;12(5):647-50.
  35. Tralongo P, Bordonaro S, Tralongo AC, et al. Cardiotoxicity in long-term survivors. In “Manual of Cardio-Oncology. Cardiovascular Care in the Cancer Patients”. Lestuzzi C, Oliva S, Ferràù F, editors. Springer International Publishing. 2017:291 – 308.
  36. Cardinale D. Cardiovascular complication of cancer therapeutic agents. In: Bonow RO, Zipes DP, Libby P, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 9th ed. Philadelphia, PA: Saunders Elsevier. 2012, Chap.90.
  37. Shukla A, Yusuf SW, Daher I, et al. High mortality rates are associated with withdrawal of beta blockers and ACE inhibitors in chemotherapy-induced heart failure. *Circulation* 2008;118:S797.
  38. Hooning MJ, Botma A, Aleman BM, et al. Long-term risk of cardiovascular disease in 10-year survivors of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99:365–75.
  39. Daniel J, Lenihan DJ, Oliva S, et al. Cardiac Toxicity in Cancer Survivors. *Cancer* 2013;119:(11):S2131-42.
  40. Dent SF, Kikuchi R, Kondapalli L, et al. Optimizing Cardiovascular Health in Patients With Cancer: A Practical Review of Risk Assessment, Monitoring, and Prevention of Cancer Treatment-Related Cardiovascular Toxicity. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* (March 26, 2020) 501-515

- 
41. Jones LW, Liu Q, Armstrong GT, et al. Exercise and risk of major cardiovascular events in adult survivors of childhood Hodgkin lymphoma: a report from the childhood cancer survivor study. *J Clin Oncol.* 2014;32:3643-3650
  42. Sase K, Kida K, Furukawa Y. Cardio-Oncology rehabilitation- challenges and opportunities to improve cardiovascular outcomes in cancer patients and survivors. *J Cardiol* 2020 Dec;76(6):559-567
  43. Safi M, Ahmed H, Al-Azab M et al. PD-1/PDL-1 Inhibitors and Cardiotoxicity; Molecular, Etiological and Management Outlines. *J Adv Res.* 2020 Oct 3;29:45-54.
  44. Brown SA, Ray JC, Herrmann J. Precision Cardio-Oncology: a Systems-Based Perspective on Cardiotoxicity of Tyrosine Kinase Inhibitors and Immune Checkpoint Inhibitors. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020 Jun;13(3):402-416

---

## 9 I disturbi della sessualità

### 9.1 Introduzione e definizioni

La salute sessuale è secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) uno stato di benessere fisico, emotivo, mentale e sociale legato alla sessualità. Non è riducibile all'assenza di malattia, disfunzione o infermità ed è componente integrante della qualità della vita in tutta la sua durata.

La malattia oncologica ed i necessari trattamenti comportano una serie di trasformazioni fisiche con ripercussioni psicologiche che possono avere un rilevante impatto sulla salute sessuale (1).

Le disfunzioni sessuali sono una condizione multifattoriale caratterizzata da una persistente incapacità di raggiungere una prestazione sessuale soddisfacente e possono essere innescate, sia nella donna che nell'uomo, da complicazioni organiche e/o psicologiche che influenzano il desiderio, l'eccitazione, l'orgasmo o che causano dolore (1).

Secondo i dati di letteratura i pazienti lungoviventi presentano molto frequentemente disfunzioni sessuali (40-100 % a seconda delle casistiche) e tali persone sono ad aumentato rischio di disagio e di bassa qualità di vita (QoL) (2).

I disturbi della sfera sessuale, infatti, coinvolgono emozioni legate all'immagine corporea (vergogna, demoralizzazione, diversa percezione della propria identità di genere) ed emozioni legate al rapporto con il proprio partner (ansia da prestazione, sensi di colpa, sensazioni di essere in difetto per non avere desiderio sessuale, solitudine e incertezza per la relazione). Inoltre il benessere emotivo e la QoL influenzano direttamente la salute sessuale.

E'facile quindi capire come altri disturbi, frequenti nei pazienti lungoviventi, quali dolore e astenia cronici, ansia e depressione anche legati alla paura della ripresa della malattia, perdita o modifiche del ruolo lavorativo-famigliare-sociale possano impattare sulla salute sessuale, evidenziando quindi una patogenesi complessa, multifattoriale con un andamento spesso ingravescente di tali disturbi (1,2,3).

## 9.2 Patogenesi ed entità del problema

Le disfunzioni sessuali sono frequenti nei pazienti oncologici: alcuni dati evidenziano che già alla diagnosi sono presenti in oltre il 50% dei casi, e che tale incidenza aumenta nettamente a seguito dei trattamenti oncologici (1).

Trattamenti chirurgici, chemioterapici, radioterapia e terapia ormonale possono infatti essere direttamente responsabili di tali disfunzioni, anche se non è facile attribuire questi disturbi ai singoli trattamenti e separarli dagli effetti del cancro. Sembrerebbe che i trattamenti combinati determinino una maggior incidenza di tali problematiche. Per ciò che riguarda i nuovi farmaci non sono ancora disponibili dati consolidati. Vi sono dati iniziali sui farmaci antiangiogenetici che per azione diretta sulla vascolarizzazione o indirettamente causando ipertensione, potrebbero contribuire allo sviluppo di disfunzioni sessuali (1).

Le donne con tumore mammario hanno una probabilità significativamente maggiore di soffrire di problemi sessuali rispetto alla popolazione generale. Le disfunzioni sessuali che includono cambiamenti nel desiderio, nell'eccitazione, nella funzione vaginale con dispareunia, nell'orgasmo, modifiche dell'immagine corporea con ricadute sull'autostima e sulla intimità e relazione con il partner sono descritte in percentuali variabili tra il 16 e il 63% nelle diverse casistiche, anche in funzione del tipo di trattamenti eseguiti (4,5,6,7,8,9).

Nelle donne affette da i tumori ginecologici, causa la sede di malattia ed i tipi di trattamento, le disfunzioni sessuali hanno elevata incidenza, non sono limitate alla sola disfunzione d'organo ma ad anche al grave impatto che ne consegue sull'umore, sull'autostima e sul modo di relazionarsi con il partner. Inoltre a causa dei trattamenti multidisciplinari, frequentemente aggressivi (chirurgia, radio e chemioterapia) spesso tali disturbi non migliorano nel tempo e tendono ad intensificarsi (10,11,12,13,14).

Anche nei pazienti con neoplasia prostatica le disfunzioni sessuali sono molto frequenti in considerazione della sede di malattia e dei trattamenti oncologici, a volte integrati a cui il paziente viene sottoposto. La disfunzione sessuale gioca un ruolo significativo nella QoL di questi pazienti: il declino della funzione

sessuale è stato identificato come la più comune causa di disagio specifico della malattia in questa popolazione (14,15,16,17,20,21).

Il tumore del testicolo rappresenta la neoplasia più comune tra i 20 e i 34 anni, fascia d'età in cui le conseguenze del cancro sulla salute sessuale giocano un ruolo, presumibilmente, di maggior impatto sulla QoL. I dati di letteratura evidenziano che le alterazioni della sessualità sono presenti in percentuali variabili tra il 18% e il 39% negli uomini, per ciò che riguarda i cambiamenti nell'orgasmo, difficoltà desiderio sessuale e disfunzione erettile, mentre fino al 51% per difficoltà eiaculatorie (22,23,24). Questi disturbi inoltre persistono a lungo. In uno studio condotto su 129 pazienti (25) da 3 a 5 anni dopo il trattamento, confrontati con un gruppo di uomini di pari età rappresentativo a livello nazionale (N = 916) incluso in uno studio sulla vita sessuale in Svezia è stata evidenziata che i pazienti con pregresso tumore testicolare rispetto ai comparatori avevano più frequentemente un basso desiderio sessuale (OR 6,7 [intervallo di confidenza 95% {CI} 2,1–21]) così come disfunzione erettile (OR 3,8 [IC 95% 1,4-10).

Nei lungoviventi da tumore vescicale le disfunzioni sessuali sono molto frequenti: negli uomini le problematiche erettili sono descritte fino all' 80% dei casi mentre nelle donne la presenza di dolore, difficoltà all'orgasmo e calo del desiderio sessuale fino all'89% (26,27,28, 29).

I problemi sessuali dopo un tumore del colon-retto includono disfunzione erettile ed eiaculatoria negli uomini e diminuzione del desiderio, dell'orgasmo e presenza di dolore nelle donne. In più, come peculiarità dei lungoviventi dopo neoplasie del colon-retto, la funzione sessuale può essere influenzata dalle reazioni emotive conseguenti all'adattamento in caso di ileo-colostomia (30,31,32,33,34,35).

Nei pazienti con esiti di neoplasie del distretto testa-collo i disturbi sessuali sono spesso riportati (36); in un recente lavoro su 134 paziente si è osservato che il 76.1% presentava un disturbo della salute sessuale e nel 24.6% questo era associato a problematiche psichiatriche quali ansia e depressione (37).

Nei pazienti adulti con malattie ematologiche le alterazioni della sfera sessuale possono essere molto frequenti: alte dosi di chemioterapia, irradiazione totale del corpo, trapianto di cellule staminali possono impattare gravemente su intimità e sessualità (38.39.40).

Negli adulti lungoviventi che hanno avuto neoplasie in età pediatrica, le evidenze riportano come i trattamenti intensivi utilizzati possano compromettere lo sviluppo psicosessuale fino all'età adulta, se non

adeguatamente indirizzato (41,43). Una recente revisione sistematica della letteratura (42) riporta che i trattamenti in età pediatrica causano danni sull'erezione, l'eiaculazione e l'orgasmo in adolescenti e giovani adulti di sesso maschile. Tra le adolescenti e le giovani donne adulte, il cancro è associato a una diminuzione del desiderio, con risultati contrastanti riguardo all'eccitazione, all'orgasmo e alla soddisfazione sessuale (42).

### 9.3 Percezione del problema e gestione nella pratica clinica

Le linee guida dell'*American Society of Clinical Oncology* (ASCO) pubblicate nel 2017 suggeriscono come prima raccomandazione nell'ambito della gestione delle disfunzioni sessuali, una discussione con il paziente, iniziata da un membro del team sanitario che debba avvenire al momento della diagnosi e periodicamente durante il follow-up. L'inclusione del partner è consigliata solo se il paziente lo desidera (43).

Nonostante tali raccomandazioni i dati disponibili evidenziano che le problematiche sessuali sono poco considerate nella pratica clinica e spesso non gestite (44,45,46,47).

In una serie di 67 pazienti con cancro al seno, la comunicazione sulla salute sessuale tra paziente e medico si è verificata nel 40% dei casi ed è stata rilevata dai medici nel 70% dei casi (48). In uno studio simile, circa il 41% delle pazienti con carcinoma mammario e ginecologico era interessato a ricevere cure per raggiungere un supporto di salute sessuale, ma è stato fornito solo nel 7% dei casi (49). Uno studio trasversale francese ha riportato una frequenza del 16% della valutazione della salute sessuale in una popolazione con cancro del colon-retto (50).

Gli ostacoli per la gestione delle problematiche sessuali sono molteplici ed in parte descritti in letteratura. In una recente revisione sistematica di 20 studi che comprendevano 3346 donne affette da tumori mammari e ginecologici le barriere a tale gestione vengono suddivise in aree:

- atteggiamento e preoccupazioni delle donne: imbarazzo e riluttanza a parlare di sessualità, presenza di tabù o di concezioni "distorte" circa la sessualità dopo la malattia, evitamento emotivo e poca rilevanza rispetto alla situazione di malattia o alla vita personale;

- attitudine e percezione del problema da parte dei curanti: imbarazzo e riluttanza a parlare di sessualità, difficoltà per la natura multidimensionale di tali problematiche;
- limitazioni pratiche alla richiesta di aiuto e alla gestione: difficoltà economiche e sociali, limiti dell'organizzazione sanitaria per la gestione di tali problematiche (51). In questo lavoro in più sembrerebbe emergere che per le donne il momento più idoneo per discutere le problematiche della sfera sessuale siano le visite di follow-up (51).

È possibile che la gestione di tali problematiche debba essere differenziata anche in base al genere. Uno studio pilota randomizzato e controllato (52) ha testato un intervento inteso a ridurre la disfunzione sessuale tra i sopravvissuti al cancro del retto e dell'ano rispetto a un controllo di sola informazione. L'intervento prevedeva un counseling sessuologico (4 sessioni di un'ora, con brevi chiamate di richiamo tra le sessioni, generalmente condotte per telefono) versus la sola informazione. Lo studio ha evidenziato una minor adesione all'intervento sperimentale negli uomini rispetto alle donne, identificando nell'impegno temporale la maggior barriera alla partecipazione allo studio (25% vs. 14%).

L'elaborazione di linee guida e di raccomandazioni per la pratica clinica può aiutare i pazienti lungoviventi con problemi della sfera sessuale (53). Il passo però più importante, è chiedere loro se hanno problemi circa la salute sessuale, se desiderano discuterne e in che momento (53,54). Nella discussione della linea guida del gruppo canadese ci si augura che le indicazioni in essa contenute possano aiutare ad affrontare le barriere alla discussione e rendano i curanti più disposti a parlare di tali problematiche (50).

#### **9.4 Trattamento/Gestione dei disturbi della sessualità**

A fronte di sempre maggiori evidenze sull'incidenza dei disturbi della sfera sessuale nei pazienti lungoviventi e sull'impatto di tali disturbi sulla qualità di vita, in letteratura sono pochi gli studi che abbiano valutato l'efficacia di strategie o trattamenti specifici. Inoltre, i pochi studi pubblicati presentano molte limitazioni che rendono difficile la generalizzazione e l'applicazione nella pratica clinica.

Il primo grosso limite di tali studi è che sono stati condotti quasi esclusivamente in pazienti con neoplasie mammarie o ginecologiche per il genere femminile, in pazienti con neoplasie prostatiche per il genere maschile. Ancora meno dati valutano la gestione dei disturbi sessuali nelle coppie omosessuali o nei transessuali. In una Cochrane review pubblicata nel 2016, condotta con l'intento di valutare gli interventi per la gestione dei disturbi sessuali causati dai trattamenti in donne lungoviventi dopo diagnosi oncologica, sono stati valutati 11 studi che comprendevano esclusivamente donne in follow-up per neoplasie mammarie o ginecologiche (55). Anche per ciò che riguarda i disturbi della sessualità maschile gli studi pubblicati sono stati condotti quasi esclusivamente in pazienti lungoviventi dopo tumore prostatico.

Recentemente sono stati pubblicati alcuni dati circa la gestione e la prevenzione di tali problematiche in pazienti, sia uomini che donne, con neoplasie ano-rettali candidati a radioterapia (56). A fronte quindi di sempre maggiori evidenze che l'incidenza di disturbi della sessualità siano frequenti anche in pazienti con neoplasie che non coinvolgano direttamente organi dell'apparto genitale, non disponiamo di dati scientifici che ci possano guidare nella gestione di tali problematiche in questo tipo di pazienti. Una delle possibili spiegazioni è che le neoplasie mammarie-ginecologiche nelle donne e prostatiche negli uomini sono spesso gestite e trattate anche da ginecologi e urologi, più attenti e formati circa la salute sessuale.

Altro limite è dato dal fatto che spesso tali studi sono condotti su un basso numero di pazienti. La maggior parte degli studi randomizzati ha infatti un alto rischio di bias e una scarsa potenza per dimostrare l'efficacia degli interventi sperimentati, perché includono campioni di meno di 50 partecipanti per braccio di trattamento (57). Tale problematica è in parte correlata al fatto che il tasso di adesione a tali studi è spesso basso, con un elevato percentuale di abbandono, soprattutto nei gli studi in cui si valuta un approccio strutturato multimodale. Rowland e collaboratori (58) valutato in uno studio randomizzato in donne con pregressa neoplasia mammaria l'efficacia di un intervento psico-educazionale di gruppo, strutturato su 6 settimane, che mirava a migliorare la soddisfazione sessuale e le relazioni intime fornendo informazioni, migliorando le capacità di comunicazione e controllando l'ansia causata dai momenti di

intimità. In questo studio: delle 284 pazienti randomizzate nel gruppo sperimentale solo 83 hanno poi eseguito il trattamento. Le ragioni principali addotte includevano: difficoltà connesse a ora o luogo delle sessioni offerte (N = 52, 29%), non rilevanza/non bisogno dell'intervento (N = 46, 26%) e priorità per altri impegni (N= 39, 22%).

Shaffer e collaboratori (52) in uno studio randomizzato hanno testato un intervento volto a ridurre i disturbi della sessualità in uomini lungoviventi con deficit dell'erezione, dopo tumori anorettali. L'intervento comprendeva 4 sessioni di un'ora, generalmente condotte al telefono, con brevi chiamate di richiamo tra le sessioni rispetto alla sola informazione nel braccio di controllo. Dei 287 uomini contattati per partecipare allo studio, 154 (63%) hanno rifiutato di partecipare alla sperimentazione. Il motivo principale era il non interesse per l'argomento (n=63, 41%), seguito da problemi di tempo (n=38, 25%), scarsa adattabilità dell'intervento allo stile di vita (n=33, 21%), disagio per l'argomento (n=16, 10%) e lontananza geografica (n=4, 3%). Dei 45 uomini randomizzati al braccio di intervento 22 (49%) hanno rifiutato di partecipare al braccio sperimentale e il motivo principale riferito era la mancanza di disagio data dai problemi sessuali (n=11, 50%).

L'eterogeneità dei trattamenti possibili, a volte integrati, che spesso nelle pubblicazioni non sono ben descritti e la variabilità degli obiettivi perseguiti nei diversi studi fa sì che su gran parte degli argomenti non sia possibile eseguire metanalisi ma solo revisioni sistematiche di letteratura (55).

Un altro limite dell'interpretabilità dei dati scientifici su tale argomento è rappresentato dal fatto che negli studi randomizzati frequentemente il braccio di controllo prevede comunque un intervento attivo (e non corrisponde quindi alla realtà clinica della gestione quotidiana). Ad esempio nello studio condotto da Barton e collaboratori (59) si è valutata l'efficacia di un trattamento locale con Deidroepiandrosterone (DHEA) con due diversi dosaggi versus un lubrificante vaginale senza DHEA in donne in postmenopausa con neoplasie mammarie e ginecologiche. In questo studio, che ha randomizzato 425 pazienti, si è evidenziato un miglioramento dei disturbi vaginali, rispetto al basale, in tutti e tre i gruppi di trattamento. Analoghe riflessioni possono essere fatte per gli studi che valutano interventi psico-educazionali. Ad esempio un recente studio randomizzato pubblicato (60) in donne in follow-up per tumore mammario ha

valutato un intervento di psicoterapia cognitiva da eseguire on-line fino a 24 settimane versus un braccio considerato standard, che però prevedeva materiale informativo scritto e una telefonata con sessuologo per discutere e fare domande circa il materiale fornito.

Altri limiti caratterizzano gli studi sulla gestione proattiva dei disturbi della sessualità: manca, ad eccezione di alcuni studi con l'utilizzo di terapie farmacologiche, la descrizione degli effetti avversi verificatisi e dei possibili danni; molto spesso si dispone di brevi follow-up con valutazioni al termine del trattamento o pochi mesi dopo senza la possibilità di valutare in termini di efficacia e di tollerabilità l'intervento nel tempo; raramente vi è una contemporanea e sistematica valutazione della qualità di vita; raramente si dispone di dati circa la salute sessuale del paziente prima della diagnosi oncologica; nella maggior parte degli studi sono valutati esclusivamente pazienti o coppie eterosessuali.

#### **9.4.1 Trattamento/Gestione dei disturbi della sessualità nelle donne lungoviventi**

**Quesito 22:** *La presa in carico e la gestione pro-attiva dei disturbi della sessualità può migliorare o attenuare i disturbi della sessualità nelle donne lungoviventi?*

Dei 178 records ottenuti dalla strategia di ricerca e dopo rimozione dei duplicati, 17 records sono stati recuperati in full-text e inclusi.

##### **- Trattamenti ormonali**

In una recente revisione dei dati sulla dispareunia in donne lungoviventi dopo tumore mammario sono stati identificati 8 studi che hanno valutato l'utilizzo di trattamento ormonale locale, di cui solo due randomizzati (57). La maggior parte di essi erano studi di coorte prospettici per 12 settimane con preparazioni locali contenenti estradiolo (7, 7–25 µg/die) o estriolo (0,25-0,5 mg/die). Nella maggior parte degli studi, i risultati descritti erano in termini di effetti sui livelli di estrogeni a seguito dell'intervento. In generale, questi trattamenti hanno evidenziato di ottenere un po' di sollievo da dispareunia e secchezza, ma anche a basse dosi, possono causare assorbimento sistemico, che può quindi

dare problemi di sicurezza nelle donne con neoplasie mammarie ormonosensibili e non vi sono studi che valutino il rischio di ripresa di malattia dopo un intervento ormonale vaginale a lungo termine.

Per ciò che riguarda l'utilizzo del testosterone transvaginale alcune evidenze scientifiche prospettiche hanno evidenziato un possibile beneficio sul desiderio sessuale (61). In uno studio di fase III randomizzato, Barton e collaboratori (62) hanno valutato in 150 donne in postmenopausa, con una storia di cancro e che riportavano una diminuzione del desiderio sessuale, l'efficacia di un trattamento locale con testosterone. Lo studio prevedeva la randomizzazione tra Vanicream 2% di testosterone (dose di testosterone di 10 mg/die) rispetto al placebo Vanicream per 4 settimane, e il trattamento opposto per altre 4 settimane. L'endpoint primario era il desiderio sessuale o la libido alla fine di 4 e 8 settimane di trattamento. I livelli sierici di testosterone biodisponibile erano misurati contemporaneamente. Le donne che assumevano una crema attiva al testosterone avevano livelli sierici più elevati di testosterone biodisponibile rispetto alle donne che assumevano placebo, tuttavia, la media della variazione della libido dal basale alle settimane 4 e 8 è stata simile in entrambi i bracci.

Nell'ambito dei trattamenti ormonali locali è stata valutata l'efficacia del Deidroepiandrosterone DHEA, che grazie alla sua trasformazione intracellulare in estrogeni potrebbe migliorare l'atrofia vulvovaginale. In uno studio randomizzato controllato a tre bracci è stato valutato DHEA 3,25 mg e DHEA 6,5 mg, ciascuno rispetto a una semplice crema idratante per 12 settimane, per migliorare la gravità della secchezza vaginale o della dispareunia, misurata con una scala ordinale, e la salute sessuale generale utilizzando l'indice della funzione sessuale femminile (FSFI). Sono state incluse nello studio 468 donne in postmenopausa con una storia di cancro al seno o ginecologico che avevano completato il trattamento primario, non avevano evidenza di malattia e avevano riportato sintomi vaginali almeno moderati. Lo studio ha evidenziato in tutti i gruppi un miglioramento nella secchezza o nella dispareunia. Nessuna delle due dosi di DHEA era statisticamente significativamente diversa dalla crema idratante a 12 settimane (6,25 mg,  $p = 0,08$ ; 3,25 mg,  $p = 0,48$ ), sebbene sia stata osservata una differenza significativa a 8 settimane per 6,5 mg di DHEA ( $p = 0,005$ ). Le donne nel braccio da 6,5 mg di DHEA hanno riportato una

salute sessuale significativamente migliore sulla FSFI ( $p < 0,001$ ). Non ci sono state differenze significative nelle tossicità riportate dai clinici e poche differenze negli effetti collaterali auto-riferiti (59).

#### - **Trattamenti locali non ormonali**

L'uso di lubrificanti vaginali o idratanti ha dimostrato di migliorare la dispareunia, senza che sia stato evidenziato di un maggior beneficio con l'utilizzo di gel vaginale a pH bilanciato (63) o con lubrificanti a base di silicone (64).

L'utilizzo di anestetici locali è un'opzione di trattamento che è stata valutata. In uno studio randomizzato, controllato, in doppio cieco, in 46 donne lungoviventi per tumore mammario con grave dispareunia è stata valutata un'applicazione di soluzione salina o lidocaina acquosa al 4% al vestibolo vulvare per 3 minuti prima della penetrazione vaginale. Dopo uno studio in cieco per 1 mese, tutte le pazienti hanno ricevuto lidocaina per 2 mesi in uno studio in aperto. L'esito primario era la valutazione del dolore da penetrazione riferito dalla paziente su una scala da zero a 10. Gli esiti secondari erano il disagio sessuale (Scala del disagio sessuale femminile), la funzione sessuale (questionario sulla funzione sessuale) e la ripresa del rapporto. Le donne trattate con lidocaina hanno riportato meno dolore durante il rapporto nella fase in cieco (punteggio mediano di 1,0 rispetto al punteggio della soluzione salina di 5,3;  $p = 0,007$ ). Dopo l'uso di lidocaina in aperto, 37/41 donne (90%) hanno riportato miglioramenti nella dispareunia. Il disagio sessuale è diminuito (punteggio mediano, 14; IQR, da 3 a 20;  $P < 0,001$ ) e la funzione sessuale è migliorata in tutti i domini ad eccezione dell'orgasmo. Nessun partner ha riportato intorpidimento del pene.

Per ciò che riguarda trattamenti locoregionali con laser o radiofrequenze è stata da poco pubblicata una revisione sistematica e una meta-analisi per valutare l'efficacia e la sicurezza di tali trattamenti in donne lungoviventi dopo neoplasie ginecologiche o mammarie (66). L'obiettivo primario è stata la valutazione di dispareunia, secchezza e salute sessuale (FSFI, FSDS-R), obiettivi secondari valutazione di bruciore, prurito, disuria, incontinenza, punteggio dell'indice di salute vaginale (VHIS), valutazione del microbioma-citochine ed eventi avversi. In tale revisione sono stati identificati 8 studi, nessuno con radiofrequenza, nessuno studio randomizzato, 5 prospettici e tre retrospettivi. Tale revisione ha

evidenziato un miglioramento statisticamente significativo nella dispareunia (5 studi su 233 pazienti,  $p < 0,001$ ), secchezza vaginale (4 studi su 183 pazienti;  $p = 0,003$ ), FSFI (2 studi su 28 pazienti  $p < 0,001$ ). Prurito, disuria e VHIS erano migliorati significativamente, mentre il bruciore no. Eventi avversi gravi non sono stati osservati da nessuno dei gli studi. La revisione conclude che ulteriori ricerche con studi clinici randomizzati di alta qualità e con un follow-up a lungo termine sono necessarie, prima di considerare tali trattamenti come opzione terapeutica per donne lungoviventi con problemi sessuali.

#### - **Trattamenti complementari**

Alcuni studi hanno valutato l'utilizzo di prodotti fitoterapici e/o integratori alimentari, ad esempio con ArginMax, un integratore nutrizionale composto da estratti di L-arginina, ginseng, ginkgo e damiana, oltre a multivitaminici e minerali, senza evidenze di beneficio sui disturbi della sessualità (67).

#### - **Fisioterapia/Ginnastica/Yoga**

Interventi non farmacologici e non chirurgici quali training del pavimento pelvico (PFMT), tecniche di rilassamento, massaggio vaginale, allenamento con dilatatori e terapie aggiuntive, come quelle elettriche o stimolazione magnetica sono stati studiati soprattutto dopo neoplasie ginecologiche. In una revisione sistematica e metanalisi eseguita per valutare l'efficacia di tali strategie, in donne lungoviventi dopo neoplasie ginecologiche, sono stati presi in considerazione 5 studi randomizzati, 2 studi retrospettivi per la revisione sistematica, 4 studi per metanalisi, che comprendevano globalmente 886 donne (68). I risultati sono stati valutati attraverso: patient-reported outcome per i sintomi del pavimento pelvico e QoL, referti o misurazioni riportate dagli sperimentatori in termini di efficacia e di tossicità. Cinque studi includevano PFMT e 3 studi prevedevano un training con dilatatori vaginali. La metanalisi fornisce prove di livello moderato che l'allenamento dei muscoli del pavimento pelvico, lo yoga o gli esercizi di base siano utili per la funzione sessuale (media standardizzata differenza = -0,96, 95% CI = da -1,22 a -0,70) nelle lungoviventi dopo tumore del collo dell'utero, prove di livello molto basso che la terapia con dilatatori riduce le complicanze vaginali dopo cancro del collo dell'utero e dell'utero (odds ratio = 0,37, 95% CI = 0,17 a 0,80).

### - **Interventi psicoterapeutici e psicoeducativi**

Gli interventi psicoterapici e psicoeducativi, che hanno evidenziato nel setting non oncologico di migliorare la salute sessuale, sono stati valutati anche per la gestione delle disfunzioni sessuali nelle pazienti lungoviventi, dopo diagnosi oncologica. I dati scientifici pubblicati sono frequentemente studi pilota, con un basso numero di partecipanti, nella maggior parte dei casi su donne con pregresso tumore mammario o ginecologico e sono estremamente eterogenei per tipo di intervento, modalità di esecuzione, durata, specialisti coinvolti, bracci di controllo. Tra gli approcci valutati in studi clinici vi sono: consulenza infermieristica specializzata in problematiche sessuali; consulti faccia a faccia; gruppi di supporto online per affrontare l'impatto psicosessuale della malattia; consulenze telefoniche d'aiuto per il cambiamento fisico, sessualità e altri aspetti della QoL; interventi per il miglioramento della relazione sessuale; consulenza tra pari con l'obiettivo di migliorare la conoscenza e ridurre sintomi relativi alla disfunzione sessuale; interventi online sulle conseguenze sessuali causate dal tumore e dei trattamenti, interventi di arteterapia (55,58,60,69,70,71,72).

Molti studi clinici hanno valutato interventi psicoterapici e psicoeducativi di coppia. In una revisione di letteratura del 2017 (73) sono stati valutati quattordici studi, che prevedevano consulenze faccia a faccia, per telefono o via Internet, con numero di sessioni variabili (da 1-8), con durata da 2-22 settimane. Gli interventi erano molto diversi anche in termini di *outcome* valutati, molto spesso mancavano dettagli sul tipo di protocollo eseguito e sulla formazione degli operatori coinvolti negli studi. Tale revisione conclude che non vi siano evidenze sufficienti a definire un approccio di coppia ottimale e che i dati preliminari richiedono conferme in ulteriori studi.

**Limiti:** gli studi a supporto della raccomandazione peccano prevalentemente di bassa numerosità campionaria e scarso numero di eventi (rischio di imprecisione). Per alcuni esiti è riscontrabile anche un rischio di performance bias.

**Bilancio beneficio/danno:** complessivamente le evidenze suggeriscono un beneficio nella presa in carico e gestione dei disturbi della sessualità nelle donne lungoviventi.

| Qualità globale delle prove             | Raccomandazione clinica  | Forza della raccomandazione |
|---|--|-----------------------------|
| <b>MODERATA</b>                         | Nelle donne lungoviventi, la presa in carico e la gestione pro-attiva dei disturbi della sessualità dovrebbe essere presa in considerazione (57-73). | <b>FORTE A FAVORE</b>       |
| <b>COI: nessun conflitto dichiarato</b> |  |                             |

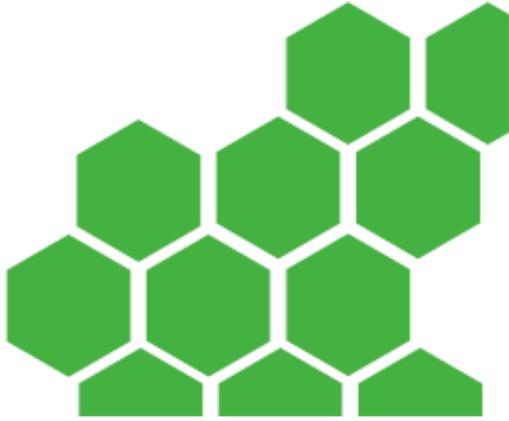
## Bibliografia

- 1) Priviero F, Webb C. Biology of iatrogenic sexual dysfunction in men and women survivors of cancer *Urol Oncol*. 2021 Feb 6;S1078-1439(21)
- 2) Shapiro C.L. Cancer Survivorship *N Engl J Med* 2018;379:2438-50.
- 3) Jacobs L.A, Shulman L.N Cancer survivorship in the USA 2. Follow-up care of cancer survivors: challenges and solutions. *Lancet Oncol* 2017; 18: e19–29
- 4) . Ussher JM, Perz J, Gilbert E. Changes to sexual well-being and intimacy after breast cancer. *Cancer Nurs* 2012;35(6): 456–65.
- 5) Kedde H, Van De Wiel HB, Weijmar Schultz WC, et al. Sexual dysfunction in young women with breast cancer. *Support Care Cancer* 2013;21(1):271–80. 385.
- 6) Fobair P, Spiegel D. Concerns about sexuality after breast cancer. *Cancer J* 2009;15(1):19–26.
- 7) Barni S, Mondin R. Sexual dysfunction in treated breast cancer patients. *Ann Oncol* 1997;8(2):149–53.
- 8) Burwell SR, Case LD, Kaelin C, et al. Sexual problems in younger women after breast cancer surgery. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2815–21.
- 9) Brédart, A., Dolbeault S, Savignoni A, et al. Prevalence and associated factors of sexual problems after early-stage breast cancer treatment: results of a French exploratory survey. *Psychooncology* 2011;20(8): 841-850.
- 10) Carmack Taylor CL, Basen-Engquist K, Shinn EH, et al. Predictors of sexual functioning in ovarian cancer patients. *J Clin Oncol* 2004;22(5):881–9.
- 11) Bergmark K, Avall-Lundqvist E, Dickman PW, et al. Vaginal changes and sexuality in women with a history of cervical cancer. *N Engl J Med* 1999;340(18):1383–9.
- 12) Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, et al. Longitudinal study of sexual function and vaginal changes after radiotherapy for cervical cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(4):937–49.
- 13) Jensen PT, Groenvold M, Klee MC, et al. Early-stage cervical carcinoma, radical hysterectomy, and sexual function. A longitudinal study. *Cancer* 2004;100(1):97–106.
- 14) Abbott-Anderson, K., Kwekkeboom K.L. A systematic review of sexual concerns reported by gynecological cancer survivors." *Gynecol Oncol* 2012 **124**(3): 477-489.
- 15) Burnett AL, Aus G, Canby-Hagino ED, et al. Erectile function outcome reporting after clinically localized prostate cancer treatment. *J Urol* 2007;178(2):597–601
- 16) Helgason AR, Adolfsson J, Dickman P, et al. Waning sexual function—the most important disease-specific distress for patients with prostate cancer. *Br J Cancer* 1996;73(11):1417–21.
- 17) Parker WR, Montgomery JS, Wood DP Jr. Quality of life outcomes following treatment for localized prostate cancer: is there a clear winner? *Curr Opin Urol* 2009;19(3):303–8.
- 18) Helgason AR, Fredrikson M, Adolfsson J, et al. Decreased sexual capacity after external radiation therapy for prostate cancer impairs quality of life. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32(1):33–9.
- 19) Penson DF, Feng Z, Kuniyuki A, et al. General quality of life 2 years following treatment for prostate cancer: what influences outcomes? Results from the prostate cancer outcomes study. *J Clin Oncol* 2003;21(6):1147–54.

- 20) Nelson CJ, Mulhall JP, Roth AJ. The association between erectile dysfunction and depressive symptoms in men treated for prostate cancer. *J Sex Med* 2011;8(2):560–6.
- 21) Araújo, J. S. and Zago M. M. F. Masculinities of prostate cancer survivors: a qualitative metasynthesis." *Rev Bras Enferm* 2019;72(1): 231-240.
- 22) Brodsky MS. Testicular cancer survivors impressions of the impact of the disease on their lives. *Qual Health Res* 1995;5(1):78–96.
- 23) Kuczyk M, Machtens S, Bokemeyer C, et al. Sexual function and fertility after treatment of testicular cancer. *Curr Opin Urol* 2000;10(5):473–7.
- 24) La Vignera, S., et al. Hypogonadism and sexual dysfunction in testicular tumor survivors: A systematic review. 2019 *Frontiers in Endocrinology* **10**(MAY).
- 25) Eberhard J, Ståhl O, Cohn-Cedermark G, et al. Sexual function in men treated for testicular cancer *J Sex Med* 2009 Jul;6(7):1979-89.
- 26) Takenaka A, Hara I, Soga H, et al. Assessment of long-term quality of life in patients with orthotopic neobladder followed for more than 5 years. *Int Urol Nephrol* 2011;43(3):749–54.
- 27) Hedgepeth RC, Gilbert SM, He C, et al. Body image and bladder cancer specific quality of life in patients with ileal conduit and neobladder urinary diversions. *Urology* 2010;76(3):671–5.
- 28) Gacci M, Saleh O, Cai T, et al. Quality of life in women undergoing urinary diversion for bladder cancer: results of a multicenter study among long-term disease-free survivors. *Health Qual Life Outcomes* 2013;11:43.
- 29) Bessa, A., Martin R., Hägström C., et al. Unmet needs in sexual health in bladder cancer patients: a systematic review of the evidence.2020 *BMC Urol* **20**(1): 64.
- 30) Thong MS, Mols F, Lemmens VE, et al. Impact of preoperative radiotherapy on general and disease-specific health status of rectal cancer survivors: a population-based study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2011;81(3):e49–58.
- 31) Li C-C. Sexuality among patients with a colostomy: an exploration of the influences of gender, sexual orientation, and Asian heritage. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2009;36(3):288–96.
- 32) Larson DW, Davies MM, Dozois EJ, et al. Sexual function, body image, and quality of life after laparoscopic and open ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 2008;51(4):392–6.
- 33) Doeksen A, Gooszen JA, Van Duijvendijk P, et al. Sexual and urinary functioning after rectal surgery: a prospective comparative study with a median follow-up of 8.5 years. *Int J Colorectal Dis* 2011;26(12):1549–57.
- 34) Traa MJ, De Vries J, Roukema JA, et al. Sexual (dys)function and the quality of sexual life in patients with colorectal cancer: a systematic review. *Ann Oncol* 2012;23(1):19–27.
- 35) Philip, E. J., Nelson C., Temple L., et al. Psychological correlates of sexual dysfunction in female rectal and anal cancer survivors: analysis of baseline intervention data. *J Sex Med* 2013; **10**(10): 2539-2548.
- 36) Moreno KF, Khabbaz E, Gaitonde KF, et al. Sexuality after treatment of head and neck cancer: findings based on modification of sexual adjustment questionnaire. *Laryngoscope* 2012;122(7):1526–31.
- 37) Schutte, L. E. R., Melissant H.C., Jansen F.; et al. Effect of Stepped Care on Sexual Interest and Enjoyment in Distressed Patients with Head and Neck Cancer: A Randomized Controlled Trial. *Sex Med* 2021 9(1): 100304
- 38) Arden-Close, E., et al. Sexual functioning in male survivors of lymphoma: A systematic review (CME)." *Journal of Sexual Medicine* **8**(7): 1833-1840.
- 39) Watson, M., et al.). "Severe adverse impact on sexual functioning and fertility of bone marrow transplantation, either allogeneic or autologous, compared with consolidation chemotherapy alone: analysis of the MRC AML 10 trial." *Cancer* 1999; **86**(7): 1231-1239.
- 40) Thygesen, K. H., et al. The impact of hematopoietic stem cell transplantation on sexuality: A systematic review of the literature. *Bone Marrow Transplantation* 2012; 47(5): 716-724.
- 41) Sundberg, K. K., et al. Sexual function and experience among long-term survivors of childhood cancer. *Eur J Cancer* 2011; **47**(3): 397-403
- 42) Stanton, A. M., et al. (2018). "Sexual function in adolescents and young adults diagnosed with cancer: A systematic review. *J Cancer Surviv* 2018;**12**(1): 47-63.

- 43) Carter J, Lacchetti C., Andersen B. L. A Interventions to Address Sexual Problems in People With Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Adaptation of Cancer Care Ontario Guideline J Clin Oncol 2017; 36:492-511.
- 44) Hill EK, Sandbo S, Abramsohn E, et al. Assessing gynecologic and breast cancer survivors' sexual health care needs. Cancer 2011;117:2643-2651.
- 45) Haboubi NHJ, Lincoln N. Views of health professionals on discussing sexual issues with patients. Disabil Rehabil 2009; 25:291-296.
- 46) Dyer K, das Nair R. Why don't healthcare professionals talk about sex? A systematic review of recent qualitative studies conducted in the United kingdom. J Sex Med 2013;10:2658- 2670.
- 47) McCallum M, Lefebvre M, Jolicoeur L, et al. Sexual health and gynecological cancer: conceptualizing patient needs and overcoming barriers to seeking and accessing services. J Psychosom Obstet Gynaecol 2012;33:135-142
- 48) Reese, J. B., Sorice, K., Lepore, S. J., et al. Patient-clinician communication about sexual health in breast cancer: A mixed-methods analysis of clinic dialogue. Patient education and counseling, 2019 pp. 102(3), 436-44.
- 49) Hill EK, Sandbo S, Abramsohn E, et al. Assessing gynecologic and breast cancer survivors' sexual health care needs. . 2011, Cancer, pp. 117:2643-2651.
- 50) Almont, T., Bouhnik, A. D., Charif, A. B., et al. Sexual health problems and discussion in colorectal cancer patients two years after diagnosis: a national cross-sectional study. The journal of sexual medicine. 2019, pp. 16(1), 96-110.
- 51) Dai Y, MD., Cook, O Y Ladan Y, et al. Patient-Reported Barriers and Facilitators to Seeking and Accessing Support in Gynecologic and Breast Cancer Survivors With Sexual Problems: A Systematic Review of Qualitative and Quantitative Studies. J Sex Med 2020;17:1326e1358.
- 52) Shaffer, K., et al. Barriers to participation in a sexual health intervention for men following treatment for rectal and anal cancer. Psycho-Oncology 2017; 26: 56.
- 53) Barbera, L., et al. Interventions to address sexual problems in people with cancer. Current Oncology 2017;24(3): 192-200.
- 54) Katz A. The Sounds of Silence: Sexuality Information for Cancer Patients J Clin Oncol 2005; 1;23(1):238-41.
- 55) Candy B, Jones L, Vickerstaff V, Tookman A, et al.. Interventions for sexual dysfunction following treatments for cancer in women. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016, Issue 2.
- 56) Wallington D.G, Holliday E.B. Preparing Patients for Sexual Dysfunction After Radiation for Anorectal Cancers: A Systematic Review. Pract Radiat Oncol. May-Jun 2021;11(3):193-201.
- 57) Mendozaa N., Carrióna R., Mendoza-Huertasa L., et al. Efficacy and Safety of Treatments to Improve Dyspareunia in Breast Cancer Survivors: A Systematic Review. Breast Care 2020;15:599-607.
- 58) Rowland J.M., Meyerowitz B.E., Crespi C.M, et al. Addressing intimacy and partner communication after breast cancer: a randomized controlled group intervention. Breast Cancer Res Treat. 2009 Nov;118(1):99-111
- 59) Barton DL, Sloan JA, Shuster LT, et al. Evaluating the efficacy of vaginal dehydroepiandrosterone for vaginal symptoms in postmenopausal cancer survivors: NCCTG N10C1 (Alliance). Support Care Cancer. 2018 Feb;26(2):643-650.
- 60) Hummel S.B., van Lankveld J.J., Oldenburg H.S.A., et al. Efficacy of Internet-Based Cognitive Behavioral Therapy in Improving Sexual Functioning of Breast Cancer Survivors: Results of a Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2017 Apr 20;35(12):1328-1340.
- 61) Lemke E.A., Madsen L.T., Dains J.E. Vaginal Testosterone for Management of Aromatase Inhibitor-Related Sexual Dysfunction: An Integrative Review. ONCOLOGY NURSING FORUM MAY 2017 VOL. 44, NO. 3.
- 62) Barton D. L. ,Wender D.B., Jeff A. Sloan J.A. , et al. Randomized Controlled Trial to Evaluate Transdermal Testosterone in Female Cancer Survivors With Decreased Libido; North Central Cancer Treatment Group Protocol N02C3. J Natl Cancer Inst 2007;99: 672 – 9.
- 63) Yun Hwan Kim Y.H., Park S., Lee M., et al. Effect of a pH-Balanced Vaginal Gel on Dyspareunia and Sexual Function in Breast Cancer Survivors Who Were Premenopausal at

- Diagnosis. A Randomized Controlled Trial. *OBSTETRICS & GYNECOLOGY*. MAY 2017: VOL. 129, NO. 5.
- 64) Hickey M., Marino J.L., Braat S., et al. A randomized, double-blind, crossover trial comparing a silicone versus water-based lubricant for sexual discomfort after breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2016;158:79–90.
  - 65) Goetsch M.F., Lim J.Y., Caughey A.B. A Practical Solution for Dyspareunia in Breast Cancer Survivors: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 20;33(30):3394-400.
  - 66) Athanasiou S, Pitsouni E, Douskos A, et al. Intravaginal energy-based devices and sexual health of female cancer survivors: a systematic review and meta-analysis. *Lasers Med Sci*. 2020 Feb;35(1):1-11.
  - 67) Greven K.M., Case L.D., Nycum L.R. Effect of ArginMax on sexual functioning and quality of life among female cancer survivors: results of the WFU CCOP Research Base Protocol 97106. *Community Support Oncol*. 2015 Mar;13(3):87-94.
  - 68) Brennen R, LinK-Y, Denehy L., et al. The Effect of Pelvic Floor Muscle Interventions on Pelvic Floor Dysfunction After Gynecological Cancer Treatment: A Systematic Review. *Physical Therapy*. 2020 Volume 100 Number 8.
  - 69) Schover LR, Rhodes MM, Baum G, et al. Sisters Peer Counseling in Reproductive Issues After Treatment (SPIRIT): a peer counseling program to improve reproductive health among African American breast cancer survivors. *Cancer*. 2011 Nov 1;117(21):4983-92.
  - 70) Rowland J.H., Beth E Meyerowitz B.E., Crespi C.M., et al. Addressing intimacy and partner communication after breast cancer: a randomized controlled group intervention. *Breast Cancer Res Treat*. 2009 Nov;118(1):99-111.
  - 71) Brotto L.A.; Erskine Y., Carey M.; et al. A brief mindfulness-based cognitive behavioral intervention improves sex functioning versus wait-list control in women treated for gynecologic cancer. *Gynecol Oncol*. 2012 May ; 125(2): 320–325.
  - 72) Kang HS, Kim HK, Park SM, Kim JH Online-based interventions for sexual health among individuals with cancer: a systematic review. *BMC Health Serv Res*. 2018 Mar 7;18(1):167.
  - 73) Jonsdottir J.I., Jonsdottir H., Klink M. A systematic review of characteristics of couple-based intervention studies addressing sexuality following cancer. *J Adv Nurs*. 2018;74:760



## **Appendice 1: Evidence profile - Evidence to decision framework (EtD)**



## QUESITO 2

Autore/i: MGL

Domanda: L'attività fisica o esercizio fisico rispetto a non fare attività fisica/esercizio fisico in pazienti lungoviventi con CRF di intensità lieve-moderata

Setting:

Bibliografia: 1-42

| № degli studi | Certainty assessment |                        |   |                               |              |                          | № di pazienti                        |   | Effetto           |                   | Certo | Importanza |
|---------------|----------------------|------------------------|---|-------------------------------|--------------|--------------------------|--------------------------------------|---|-------------------|-------------------|-------|------------|
|               | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | l'attività fisica o esercizio fisico | non fare attività fisica/esercizio fisico | Relativo (95% CI) | Assoluto (95% CI) |       |            |

Fatiga PROm (follow up: intervallo 6 settimane a 12 settimane; valutato con: EORTC QLQ C30 fatigue subscale; FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy - Fatigue; FACIT-F: Functional Assessment in Chronic Illness Therapy - Fatigue; Piper Revised Fatigue Scale; Multidimensional Fatigue Inventory; Linear Analog Self-Assessment Fatigue subscale; Brief Fatigue Inventory; PROMIS fatigue)

|  |                    |                    |                          |                |                |         |     |     |   |   |                     |         |
|--|--------------------|--------------------|--------------------------|----------------|----------------|---------|-----|-----|---|---|---------------------|---------|
| 31<br>1,2,3,4,5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32 | studi randomizzati | serio <sup>a</sup> | molto serio <sup>b</sup> | non importante | non importante | nessuno | 888 | 848 | - | SMD 0.5 SD maggiore (0.11 maggiore a 0.89 maggiore) | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA | CRITICO |
|--|--------------------|--------------------|--------------------------|----------------|----------------|---------|-----|-----|---|---|---------------------|---------|

Fatiga PROm (follow up: intervallo 13 settimane a 24 settimane; valutato con: EORTC QLQ C30 fatigue subscale; FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy - Fatigue; FACIT-F: Functional Assessment in Chronic Illness Therapy - Fatigue; Piper Revised Fatigue Scale)

|                               |                    |                    |                          |                |                |         |     |     |   |   |                     |         |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|----------------|----------------|---------|-----|-----|---|---|---------------------|---------|
| 8<br>5,9,11,30,33,34,35,36,37 | studi randomizzati | serio <sup>a</sup> | molto serio <sup>c</sup> | non importante | non importante | nessuno | 272 | 236 | - | SMD 0.22 SD maggiore (0.15 inferiore a 0.59 maggiore) | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA | CRITICO |
|-------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|----------------|----------------|---------|-----|-----|---|---|---------------------|---------|

Qualità della vita (follow up: intervallo 6 settimane a 12 settimane; valutato con: EORTC-QLQ 30; FACT; QoI Index for Cancer patients; SF36 - Physical component subscale (Punteggio maggiore indica migliore qualità della vita))

|  |                    |                    |                          |                |                |         |     |     |   |   |                     |         |
|--|--------------------|--------------------|--------------------------|----------------|----------------|---------|-----|-----|---|---|---------------------|---------|
| 22<br>1,2,3,4,6,7,8,9,11,18,19,20,21,22,23,24,25,27,28,29,30,38,39 | studi randomizzati | serio <sup>a</sup> | molto serio <sup>d</sup> | non importante | non importante | nessuno | 484 | 471 | - | SMD 0.52 SD maggiore (0.24 maggiore a 0.8 maggiore) | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA | CRITICO |
|--|--------------------|--------------------|--------------------------|----------------|----------------|---------|-----|-----|---|---|---------------------|---------|

Qualità della vita (follow up: intervallo 13 settimane a 24 settimane; valutato con: EORTC-QLQ 30; FACT; QoI Index for Cancer patients; SF36 - Physical component subscale (Punteggio maggiore indica migliore qualità della vita))

|                       |                    |                    |                |                |                |         |     |     |   |  |                  |         |
|-----------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|---------|-----|-----|---|--|------------------|---------|
| 6<br>9,11,30,34,40,41 | studi randomizzati | serio <sup>a</sup> | non importante | non importante | non importante | nessuno | 267 | 268 | - | SMD 0.33 SD maggiore (0.09 maggiore a 0.57 maggiore) | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA | CRITICO |
|-----------------------|--------------------|--------------------|----------------|----------------|----------------|---------|-----|-----|---|--|------------------|---------|

Disease free survival - non riportato

|   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |         |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|
| - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | CRITICO |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------|

Qualità del sonno - miglioramento sonno (follow up: intervallo 6 settimane a 12 settimane; valutato con: PSQI scale; PROMIS scale; GSD scale (punteggio maggiore indica peggiore qualità del sonno))

|                              |                    |                    |                          |                |                    |         |     |     |   |  |                     |         |
|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|----------------|--------------------|---------|-----|-----|---|--|---------------------|---------|
| 6<br>11,15,17,26,27,28,32,39 | studi randomizzati | serio <sup>a</sup> | molto serio <sup>e</sup> | non importante | serio <sup>f</sup> | nessuno | 274 | 267 | - | SMD 0.88 SD inferiore (1.85 inferiore a 0.09 maggiore) | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA | CRITICO |
|------------------------------|--------------------|--------------------|--------------------------|----------------|--------------------|---------|-----|-----|---|--|---------------------|---------|

Qualità del sonno - miglioramento sonno (follow up: intervallo 13 settimane a 24 settimane; valutato con: PSQI scale (punteggio maggiore indica peggiore qualità del sonno))

|   |                    |                    |                |                |                          |         |  |    |   |   |               |         |
|---|--------------------|--------------------|----------------|----------------|--------------------------|---------|--|----|---|---|---------------|---------|
| 2 <sup>11,42</sup>                          | studi randomizzati | serio <sup>a</sup> | non importante | non importante | serio <sup>f</sup>       | nessuno | 43   | 44 | - | MD 1.8 SD inferiore (3.05 inferiore a 0.54 inferiore) | ⊕⊕○○<br>BASSA | CRITICO |
| Miglioramento dell'appetito - non riportato |                    |                    |                |                |                          |         |  |    |   |   |               |         |
| -   | -                  | -                  | -              | -              | -                        | -       | -  | -  | - | -   | -             | CRITICO |
| Eventi cardiovascolari                      |                    |                    |                |                |                          |         |  |    |   |   |               |         |
| 1 <sup>21</sup>                             | studi randomizzati | non importante     | non importante | non importante | molto serio <sup>g</sup> | nessuno | Gruppo sperimentale (n = 10): terapia neoadiuvante AC + gruppo di allenamento aerobico; Gruppo di controllo (n = 10): terapia neoadiuvante AC segnalato persistente. 1 paziente del gruppo sperimentale ha avuto un episodio di TVP e uno di PE. |    |   |   | ⊕⊕○○<br>BASSA | CRITICO |
| Crisi ipertensive - non riportato           |                    |                    |                |                |                          |         |  |    |   |   |               |         |
| -   | -                  | -                  | -              | -              | -                        | -       | -  | -  | - | -   | -             | CRITICO |
| Fratture - non riportato                    |                    |                    |                |                |                          |         |  |    |   |   |               |         |
| -   | -                  | -                  | -              | -              | -                        | -       | -  | -  | - | -   | -             | CRITICO |
| Overall survival - non riportato            |                    |                    |                |                |                          |         |  |    |   |   |               |         |
| -   | -                  | -                  | -              | -              | -                        | -       | -  | -  | - | -   | -             | CRITICO |

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference; MD: Mean difference

#### 9.4.1.1 Spiegazioni

- Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias.
- Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per eterogeneità: I<sup>2</sup> = 93%.
- Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per eterogeneità: I<sup>2</sup> = 76%.
- Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per eterogeneità: I<sup>2</sup> = 76%.
- Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per eterogeneità: I<sup>2</sup> = 95%.
- Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: il numero del campione è minore di 400.
- Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200 e campione inferiore a 400 pazienti.

#### 9.4.1.2 References

- Broderick, J. M., Guinan, E., Kennedy, M. J., Hollywood, D., Courneya, K. S., Culos-Reed, S. N., Bennett, K., DM, O'Donnell, Hussey, J.. Feasibility and efficacy of a supervised exercise intervention in de-conditioned cancer survivors during the early survivorship phase: the PEACH trial. *J Cancer Surviv*; Dec 2013.
- Bourke, L., Thompson, G., Gibson, D. J., Daley, A., Crank, H., Adam, I., Shorthouse, A., Saxton, J.. Pragmatic lifestyle intervention in patients recovering from colon cancer: a randomized controlled pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*; May 2011.
- Cormie, P., Newton, R. U., Spry, N., Joseph, D., Taaffe, D. R., Galvão, D. A.. Safety and efficacy of resistance exercise in prostate cancer patients with bone metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis*; Dec 2013.
- Cormie, P., Galvão, D. A., Spry, N., Joseph, D., Chee, R., Taaffe, D. R., Chambers, S. K., Newton, R. U.. Can supervised exercise prevent treatment toxicity in patients with prostate cancer initiating androgen-deprivation therapy: a randomised controlled trial. *BJU international*; Feb 2015.
- Cantarero-Villanueva, I., Fernández-Lao, C., Cuesta-Vargas, A. I., 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*; Feb 2013.
- Burnham, T. R., Wilcox, A.. Effects of exercise on physiological and psychological variables in cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*; Dec 2002.
- Buffart, L. M., Galvão, D. A., Chinapaw, M. J., Brug, J., Taaffe, D. R., Spry, N., Joseph, D., Newton, R. U.. Mediators of the resistance and aerobic exercise intervention effect on physical and general health in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Cancer*; Jan 15 2014.
- Danhauer, S. C., Mihalko, S. L., Russell, G. B., Campbell, C. R., Felder, L., Daley, K., Levine, E. A.. Restorative yoga for women with breast cancer: findings from a randomized pilot study. *Psychooncology*; Apr 2009.
- Daley, A. J., Crank, H., Mutrie, N., Saxton, J. M., Coleman, R.. Determinants of adherence to exercise in women treated for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs*; Dec 2007.
- Culos-Reed, S. N., Robinson, J. W., Lau, H., Stephenson, L., Keats, M., Norris, S., Kline, G., Faris, P.. Physical activity for men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: benefits from a 16-week intervention. *Support Care Cancer*; May 2010.
- Cramer, H., Pokhrel, B., Fester, C., Meier, B., Gass, F., Lauche, R., Eggleston, B., Walz, M., Michalsen, A., Kunz, R., Dobos, G., Langhorst, J.. A randomized controlled bicenter trial of yoga for patients with colorectal cancer. *Psychooncology*; Apr 2016.
- Courneya, K. S., Jones, L. W., Peddle, C. J., Sellar, C. M., Reiman, T., Joy, A. A., Chua, N., Tkachuk, L., Mackey, J. R.. Effects of aerobic exercise training in anemic cancer patients receiving darbepoetin alfa: a randomized controlled trial. *Oncologist*; Sep 2008.

13. Yuen, H. K., Sword, D.. Home-based exercise to alleviate fatigue and improve functional capacity among breast cancer survivors. *J Allied Health*; Winter 2007.
14. Segal, R. J., Reid, R. D., Courneya, K. S., Malone, S. C., Parliament, M. B., Scott, C. G., Verner, P. M., Quinney, H. A., Jones, L. W., D'Angelo, M. E., Wells, G. A.. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*; May 1 2003.
15. Rogers, L. Q., Vicari, S., Trammell, R., Hopkins-Price, P., Fogleman, A., Spenner, A., Rao, K., Courneya, K. S., Hoelzer, K. S., Robbs, R., Verhulst, S.. Biobehavioral factors mediate exercise effects on fatigue in breast cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*; Jun 20 2014.
16. Pinto, B. M., Frierson, G. M., Rabin, C., Trunzo, J. J., Marcus, B. H.. Home-based physical activity intervention for breast cancer patients. *J Clin Oncol*; May 20 2005.
17. Naraphong, W., Lane, A., Schafer, J., Whitmer, K., Wilson, B. R. A.. Exercise intervention for fatigue-related symptoms in Thai women with breast cancer: A pilot study. *Nurs Health Sci*; Mar 2015.
18. Mustian, K. M., Peppone, L., Darling, T. V., Palesh, O., Heckler, C. E., Morrow, G. R.. A 4-week home-based aerobic and resistance exercise program during radiation therapy: a pilot randomized clinical trial. *J Support Oncol*; Sep-Oct 2009.
19. Monga, U., Garber, S. L., Thornby, J., Vallbona, C., Kerrigan, A. J., Monga, T. N., Zimmermann, K. P.. Exercise prevents fatigue and improves quality of life in prostate cancer patients undergoing radiotherapy. *Arch Phys Med Rehabil*; Nov 2007.
20. Milne, H. M., Wallman, K. E., Gordon, S., Courneya, K. S.. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast cancer research and treatment*; Mar 2008.
21. Hornsby, W. E., Douglas, P. S., West, M. J., Kenjale, A. A., Lane, A. R., Schwitzer, E. R., Ray, K. A., Herndon, J. E., 2nd, Coan, A., Gutierrez, A., Hornsby, K. P., Hamilton, E., Wilke, L. G., Kimmick, G. G., Peppercorn, J. M., Jones, L. W.. Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a phase II randomized trial. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*; Jan 2014.
22. Herrero, F., San Juan, A. F., Fleck, S. J., Balmer, J., Pérez, M., Cañete, S., Earnest, C. P., Foster, C., Lucia, A.. Combined aerobic and resistance training in breast cancer survivors: A randomized, controlled pilot trial. *Int J Sports Med*; Jul 2006.
23. Vallance, Jeff K., Nguyen, Nga H., Moore, Melissa M., Reeves, Marina M., Rosenberg, Dori E., Boyle, Terry, Milton, Shakira, Friedenreich, Christine M., English, Dallas R., Lynch, Brigid M.. Effects of the ACTIVITY And TEchnology (ACTIVATE) intervention on health-related quality of life and fatigue outcomes in breast cancer survivors. *Psychooncology*; 2020.
24. Moraes, R. F., Ferreira-Júnior, J. B., Marques, V. A., Vieira, A., Lira, C. A. B., Campos, M. H., Freitas-Junior, R., Rahal, R. M. S., Gentil, P., Vieira, C. A.. Resistance Training, Fatigue, Quality of Life, Anxiety in Breast Cancer Survivors. *Journal of strength and conditioning research*; 2021.
25. Mardani, A., Pedram Razi, S., Mazaheri, R., Haghani, S., Vaismoradi, M.. Effect of the exercise programme on the quality of life of prostate cancer survivors: A randomized controlled trial. *International journal of nursing practice*; 2021.
26. Lin, P. J., Kleckner, I. R., Loh, K. P., Inglis, J. E., Peppone, L. J., Janelins, M. C., Kamen, C. S., Heckler, C. E., Culaikova, E., Pigeon, W. R., al, et. Influence of Yoga on Cancer-Related Fatigue and on Medial Relationships Between Changes in Sleep and Cancer-Related Fatigue: a Nationwide, Multicenter Randomized Controlled Trial of Yoga in Cancer Survivors. *Integrative Cancer Therapies*; 2019.
27. Kim, Sue, Ko, Yun Hee, Song, Yoonkyung, Kang, Min Jae, Lee, Hyojin, Kim, Sung Hae, Jeon, Justin Y., Cho, Young Up, Yi, Gihong, Han, Jeehee. Correction to: Pre-post analysis of a social capital-based exercise adherence intervention for breast cancer survivors with moderate fatigue: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*; 2021.
28. Kim, S., Ko, Y. H., Song, Y., Kang, M. J., Lee, H., Kim, S. H., Jeon, J. Y., Cho, Y. U., Yi, G., Han, J.. Pre-post analysis of a social capital-based exercise adherence intervention for breast cancer survivors with moderate fatigue: a randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*; 2020.
29. Kim, J. Y., Lee, M. K., Lee, D. H., Kang, D. W., Min, J. H., Lee, J. W., Chu, S. H., Cho, M. S., Kim, N. K., Jeon, J. Y.. Effects of a 12-week home-based exercise program on quality of life, psychological health, and the level of physical activity in colorectal cancer survivors: a randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*; 2019.
30. Lee, Y. H., Lai, G. M., Lee, D. C., Tsai Lai, L. J., Chang, Y. P.. Promoting Physical and Psychological Rehabilitation Activities and Evaluating Potential Links Among Cancer-Related Fatigue, Fear of Recurrence, Quality of Life, and Physiological Indicators in Cancer Survivors. *Integr Cancer Ther*; Dec 2018.
31. Nyrop, K. A., Callahan, L. F., Cleveland, R. J., Arbeeva, L. L., Hackney, B. S., Muss, H. B.. Randomized Controlled Trial of a Home-Based Walking Program to Reduce Moderate to Severe Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgia in Breast Cancer Survivors. *Oncologist*; Oct 2017.
32. Mustian, K. M., Sprod, L. K., Janelins, M., Peppone, L. J., Palesh, O. G., Chandwani, K., Reddy, P. S., Melnik, M. K., Heckler, C., Morrow, G. R.. Multicenter, randomized controlled trial of yoga for sleep quality among cancer survivors. *J Clin Oncol*; Sep 10 2013.
33. Christensen, J. F., Tolver, A., Andersen, J. L., Rørth, M., Daugaard, 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*; Aug 2014.
34. Thorsen, L., Skovlund, E., Strømme, S. B., Hornslien, K., Dahl, A. A., Fosså, S. D.. Effectiveness of physical activity on cardiorespiratory fitness and health-related quality of life in young and middle-aged cancer patients shortly after chemotherapy. *J Clin Oncol*; Apr 1 2005.
35. Pinto, B. M., Papandonatos, G. D., Goldstein, M. G., Marcus, B. H., Farrell, N.. Home-based physical activity intervention for colorectal cancer survivors. *Psychooncology*; Jan 2013.
36. Tjoe, Judy A., Piacentine, Linda B., Papanek, Paula E., Raff, Hershel, Richards, John, Harkins, April L., Yin, Jun, Ng, Alexander V.. Team triathlon effects on physiological, psychological, and immunological measures in women breast cancer survivors. *Support Care Cancer*; 2020.
37. Koutoukidis, D. A., Land, J., Hackshaw, A., Heinrich, M., McCourt, O., Beeken, R. J., Philpott, S., DeSilva, D., Rismani, A., Rabin, N., Popat, R., Kyriakou, C., Papanikolaou, X., Mehta, A., Paton, B., Fisher, A., Yong, K. L.. Fatigue, quality of life and physical fitness following an exercise intervention in multiple myeloma survivors (MASCOT): an exploratory randomised Phase 2 trial utilising a modified Zelen design. *British Journal of Cancer*; 2020.
38. Culos-Reed, S. N., Carlson, L. E., Daroux, L. M., Hatley-Aldous, S.. A pilot study of yoga for breast cancer survivors: physical and psychological benefits. *Psychooncology*; Oct 2006.
39. Cheng, D., Wang, X., Hu, J., Dai, L. L., Lv, Y., Feng, H., Zhang, Y., Guo, Y., Wang, L.. Effect of Tai Chi and Resistance Training on Cancer-Related Fatigue and Quality of Life in Middle-Aged and Elderly Cancer Patients. *Chin J Integr Med*; Apr 2021.
40. Mutrie, N., Campbell, A. M., Whyte, F., McConnachie, A., Emslie, C., Lee, L., Kearney, N., Walker, A., Ritchie, D.. Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. *Bmj*; Mar 10 2007.
41. Ying, W., Min, Q. W., Lei, T., Na, Z. X., Li, L., Jing, L.. The health effects of Baduanjin exercise (a type of Qigong exercise) in breast cancer survivors: A randomized, controlled, single-blinded trial. *Eur J Oncol Nurs*; Apr 2019.
42. Donnelly, C. M., Blaney, J. M., Lowe-Strong, A., Rankin, J. P., Campbell, A., McCrum-Gardner, E., Gracey, J. H.. 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*; Sep 2011.

## 10 DOMANDA

**Dovrebbe l'attività fisica o esercizio fisico vs non fare attività fisica/esercizio fisico essere utilizzato per pazienti lungoviventi con CRF di intensità lieve-moderata**

**POPULATION:** pazienti lungoviventi con CRF di intensità lieve-moderata

**INTERVENTION:** l'attività fisica o esercizio fisico

|                        |  |
|------------------------|--|
| COMPARISON:            | non fare attività fisica/esercizio fisico  |
| MAIN OUTCOMES:         | Fatiga PROm ; Fatiga PROm; Qualità della vita ; Qualità della vita ; Disease free survival; Qualità del sonno - miglioramento sonno; Qualità del sonno - miglioramento sonno; Miglioramento dell'appetito; Eventi cardiovascolari; Crisi ipertensive; Fratture; Overall survival ; |
| SETTING:               |  |
| PERSPECTIVE:           |  |
| BACKGROUND:            |  |
| CONFLICT OF INTERESTS: |  |

## 11 VALUTAZIONE

### 11.1 Problem

Is the problem a priority?

| 11.2 GIUDIZI  | 11.3 RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA  | 11.4 CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|---|--------------------------------|
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probably no<br><input type="radio"/> Probably yes<br><input checked="" type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Varies<br><input type="radio"/> Don't know | <p>Nel 2010 in Italia 2.637,975 pazienti erano in vita dopo una precedente diagnosi di cancro. Considerando una tendenza di crescita costante del 3% per anno, nel 2020 essi dovrebbero essere circa 3.600.000, di cui 1.900.000 donne. Complessivamente il loro incremento, in un arco temporale di 10 anni, è del 37% circa. La prevalenza della CRF è stimata tra il 25% e il 99% durante il trattamento, superando la soglia del 75% nei pazienti con malattia metastatica. Dati derivanti da studi condotti su pazienti lungo sopravvivenza suggeriscono che la fatigue può persistere per un considerevole periodo di tempo valutabile in anni dopo il termine dei trattamenti attivi per la malattia oncologica. Nonostante qualche miglioramento dopo il primo anno di trattamento, circa il 25-30% dei pazienti continua a manifestare i sintomi della fatigue fino a 5 anni dopo il completamento del trattamento e in alcuni casi anche per periodi più lunghi. Nell'ambito dei trattamenti non farmacologici quelli di natura psicosociale e l'esercizio fisico hanno rappresentato la migliore strategia gestionale non farmacologica della fatigue durante i trattamenti attivi e nei pazienti lungoviventi. E' necessaria un'indicazione sulla raccomandazione dell'attività fisica nell'ambito dei lungoviventi per contrastare CRF lieve-moderata al fine di poter impattare sulla loro QoL.</p> |                                |

### 11.5 Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

| 11.6 GIUDIZI   | 11.7 RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA  | 11.8 CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE   |
|--|---|--|
| <input type="radio"/> Trivial<br><input type="radio"/> Small<br><input type="radio"/> Moderate<br><input checked="" type="radio"/> Large | <p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 25 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2378 records dopo rimozione dei duplicati. Sono</p> | <p>Gli effetti positive dell'attività fisica sembrano essere maggiori per CRF e QoL, tuttavia gli studi sono molto eterogenei per popolazione e tipo</p> |

| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>  | <p>stati valutati in full text 74 records di cui 32 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: no confronto di interesse (n=9), no disegno di studio (n=2), no esito (n=4), no popolazione di interesse (n=4), revisioni sistematiche (sono stati controllati gli studi inclusi) n=13).</p> <p>Infine sono stati inclusi 40 studi controllati randomizzati riportati in 42 pubblicazioni (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30) (31, 32)(33, 34, 35) (36)(5, 9, 37, 38, 39, 40), di cui 39 studi sono stati inclusi nella metanalisi.</p>  |   |                                       |   |                                    | <p>d'intervento ne consegue che diventa più difficile individuare la popolazione che possa avere maggior vantaggio.</p> |                             |                             |          |   |  |   |                               |   |   |   |                                    |
|---|--|---|---------------------------------------|---|------------------------------------|---|-----------------------------|-----------------------------|----------|---|--|---|-------------------------------|---|---|---|------------------------------------|
|   | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con non fare attività fisica/esercizio fisico</th> <th>Rischio con l'attività fisica o esercizio fisico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Fatiga PROM valutato con: EORTC QLQ C30 fatigue subscale; FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy - Fatigue; FACIT-F: Functional Assessment in Chronic Illness Therapy - Fatigue; Piper Revised Fatigue Scale; Multidimensional Fatigue Inventory; Linear Analog Self-Assessment Fatigue subscale; Brief Fatigue Inventory; PROMIS fatigue follow up: intervallo 6 settimane a 12</td> <td>La media fatiga PROM era 0 SD</td> <td>SMD 0.5 SD maggiore (0.11 maggiore a 0.89 maggiore)</td> <td>-</td> <td>1736 (31 RCT)<sup>1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,2,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,3,30,31,32,4,5,6,7,8,9</sup></td> <td>⊕○○○<br/>MOLTO BASSA<sup>a,b</sup></td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | Esiti   | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) |   | Effetto relativo (95% CI)          |   | N° dei partecipanti (studi) | Certeza delle prove (GRADE) | Commenti | Rischio con non fare attività fisica/esercizio fisico | Rischio con l'attività fisica o esercizio fisico | Fatiga PROM valutato con: EORTC QLQ C30 fatigue subscale; FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy - Fatigue; FACIT-F: Functional Assessment in Chronic Illness Therapy - Fatigue; Piper Revised Fatigue Scale; Multidimensional Fatigue Inventory; Linear Analog Self-Assessment Fatigue subscale; Brief Fatigue Inventory; PROMIS fatigue follow up: intervallo 6 settimane a 12 | La media fatiga PROM era 0 SD | SMD 0.5 SD maggiore (0.11 maggiore a 0.89 maggiore) | - | 1736 (31 RCT) <sup>1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,2,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,3,30,31,32,4,5,6,7,8,9</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,b</sup> |
| Esiti   | Effetto assoluto anticipato* (95% CI)  |   | Effetto relativo (95% CI)             | N° dei partecipanti (studi)   |                                    | Certeza delle prove (GRADE)   |                             |                             |          | Commenti  |  |   |                               |   |   |   |                                    |
|   | Rischio con non fare attività fisica/esercizio fisico  | Rischio con l'attività fisica o esercizio fisico    |                                       |   |                                    |   |                             |                             |          |   |  |   |                               |   |   |   |                                    |
| Fatiga PROM valutato con: EORTC QLQ C30 fatigue subscale; FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy - Fatigue; FACIT-F: Functional Assessment in Chronic Illness Therapy - Fatigue; Piper Revised Fatigue Scale; Multidimensional Fatigue Inventory; Linear Analog Self-Assessment Fatigue subscale; Brief Fatigue Inventory; PROMIS fatigue follow up: intervallo 6 settimane a 12 | La media fatiga PROM era 0 SD  | SMD 0.5 SD maggiore (0.11 maggiore a 0.89 maggiore) | -                                     | 1736 (31 RCT) <sup>1,10,11,12,13,14,15,16,17,18,19,2,20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,3,30,31,32,4,5,6,7,8,9</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,b</sup> |   |                             |                             |          |   |  |   |                               |   |   |   |                                    |

|   |                                      |  |   |  |                                    |  |
|---|--------------------------------------|--|---|--|------------------------------------|--|
| settimane   |                                      |  |   |  |                                    |  |
| Fatiga PROm valutato con: EORTC QLQ C30 fatigue subscale; FACT-F: Functional Assessment of Cancer Therapy - Fatigue; FACIT-F: Functional Assessment in Chronic Illness Therapy - Fatigue; Piper Revised Fatigue Scale follow up: intervallo 13 settimane a 24 settimane | La media fatiga PROm era 0 SD        | SMD <b>0.22 SD maggiore</b> (0.15 inferiore a 0.59 maggiore) | - | 508 (8 RCT) <sup>1,30,33,34,35,36,37,5,9</sup>                                       | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,c</sup> |  |
| Qualità della vita valutato con: EORTC-QLQ 30; FACT; Qol Index for Cancer patients; SF36 - Physical component subscale (Punteggio maggiore indica migliore qualità della vita) follow up: intervallo 6 settimane a 12 settimane   | La media qualità della vita era 0 SD | SMD <b>0.52 SD maggiore</b> (0.24 maggiore a 0.8 maggiore)   | - | 955 (22 RCT) <sup>1,11,18,19,2,20,21,22,23,24,25,27,28,29,3,30,38,39,4,6,7,8,9</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,d</sup> |  |
| Qualità della vita valutato con: EORTC-QLQ 30; FACT; Qol Index for Cancer   | La media qualità della vita era 0 SD | SMD <b>0.33 SD maggiore</b> (0.09 maggiore)                  | - | 535 (6 RCT) <sup>11,30,34,40,41,9</sup>  | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>a</sup>      |  |

|   |   |  |   |                             |  |                                      |  |
|---|---|--|---|-----------------------------|--|--------------------------------------|--|
|   | patients; SF36 - Physical component subscale (Punteggio maggiore indica migliore qualità della vita) follow up: intervallo 13 settimane a 24 settimane  |  | a 0.57 maggiore)  |                             |  |                                      |  |
|   | Disease free survival - non riportato   | -  | -   | -                           | -  | -                                    |  |
|   | Qualità del sonno - miglioramento sonno valutato con: PSQI scale; PROMIS scale; GSD scale (punteggio maggiore indica peggiore qualità del sonno) follow up: intervallo 6 settimane a 12 settimane | La media qualità del sonno - miglioramento sonno era 0 SD    | <b>SMD 0.88 SD inferiore</b> (1.85 inferiore a 0.09 maggiore) | -                           | 541 (6 RCT) <sup>11,15,17,26,27,28,32,39</sup> | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA <sup>a,e,f</sup> |  |
| Qualità del sonno - miglioramento sonno valutato con: PSQI scale (punteggio maggiore indica peggiore qualità del sonno) follow up: intervallo 13 settimane a 24 settimane | La media qualità del sonno - miglioramento sonno era 0 SD   | <b>MD 1.8 SD inferiore</b> (3.05 inferiore a 0.54 inferiore) | -   | 87 (2 RCT) <sup>11,42</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,f</sup>                   |                                      |  |

|   |   |   |   |   |   |  |
|---|---|---|---|---|---|--|
| Miglioramento dell'appetito - non riportato   | - | - | - | - | - |  |
| Overall survival - non riportato  | - | - | - | - | - |  |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Broderick, J. M., Guinan, E., Kennedy, M. J., Hollywood, D., Courneya, K. S., Culos-Reed, S. N., Bennett, K., DM, O'Donnell, Hussey, J.. Feasibility and efficacy of a supervised exercise intervention in de-conditioned cancer survivors during the early survivorship phase: the PEACH trial. <i>J Cancer Surviv</i>; Dec 2013.</li> <li>2. Bourke, L., Thompson, G., Gibson, D. J., Daley, A., Crank, H., Adam, I., Shorthouse, A., Saxton, J.. Pragmatic lifestyle intervention in patients recovering from colon cancer: a randomized controlled pilot study. <i>Arch Phys Med Rehabil</i>; May 2011.</li> <li>3. Cormie, P., Newton, R. U., Spry, N., Joseph, D., Taaffe, D. R., Galvão, D. A.. Safety and efficacy of resistance exercise in prostate cancer patients with bone metastases. <i>Prostate Cancer Prostatic Dis</i>; Dec 2013.</li> <li>4. Cormie, P., Galvão, D. A., Spry, N., Joseph, D., Chee, R., Taaffe, D. R., Chambers, S. K., Newton, R. U.. Can supervised exercise prevent treatment toxicity in patients with prostate cancer initiating androgen-deprivation therapy: a randomised controlled trial. <i>BJU international</i>; Feb 2015.</li> <li>5. Cantarero-Villanueva, I., Fernández-Lao, C., Cuesta-Vargas, A. I., 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. <i>Arch Phys Med Rehabil</i>; Feb 2013.</li> <li>6. Burnham, T. R., Wilcox, A.. Effects of exercise on physiological and psychological variables in cancer survivors. <i>Med Sci Sports Exerc</i>; Dec 2002.</li> <li>7. Buffart, L. M., Galvão, D. A., Chinapaw, M. J., Brug, J., Taaffe, D. R., Spry, N., Joseph, D., Newton, R. U.. Mediators of the resistance and aerobic exercise intervention effect on physical and general health in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. <i>Cancer</i>; Jan 15 2014.</li> <li>8. Danhauer, S. C., Mihalko, S. L., Russell, G. B., Campbell, C. R., Felder, L., Daley, K., Levine, E. A.. Restorative yoga for women with breast cancer: findings from a randomized pilot study. <i>Psychooncology</i>; Apr 2009.</li> <li>9. Daley, A. J., Crank, H., Mutrie, N., Saxton, J. M., Coleman, R.. Determinants of adherence to exercise in women treated for breast cancer. <i>Eur J Oncol Nurs</i>; Dec 2007.</li> <li>10. Culos-Reed, S. N., Robinson, J. W., Lau, H., Stephenson, L., Keats, M., Norris, S., Kline, G., Faris, P.. Physical activity for men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer: benefits from a 16-week intervention. <i>Support Care Cancer</i>; May 2010.</li> <li>11. Cramer, H., Pokhrel, B., Fester, C., Meier, B., Gass, F., Lauche, R., Eggleston, B., Walz, M., Michalsen, A., Kunz, R., Dobos, G., Langhorst, J.. A randomized controlled bicenter trial of yoga for patients with colorectal cancer. <i>Psychooncology</i>; Apr 2016.</li> <li>12. Courneya, K. S., Jones, L. W., Peddle, C. J., Sellar, C. M., Reiman, T., Joy, A. A., Chua, N., Tkachuk, L., Mackey, J. R.. Effects of aerobic exercise training in anemic cancer patients receiving darbepoetin alfa: a randomized controlled trial. <i>Oncologist</i>; Sep 2008.</li> <li>13. Yuen, H. K., Sword, D.. Home-based exercise to alleviate fatigue and improve functional capacity among breast cancer survivors. <i>J Allied Health</i>; Winter 2007.</li> <li>14. Segal, R. J., Reid, R. D., Courneya, K. S., Malone, S. C., Parliament, M. B., Scott, C. G., Venner, P. M., Quinney, H.</li> </ol> |   |   |   |   |   |  |

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | <p>A., Jones, L. W., D'Angelo, M. E., Wells, G. A.. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. <i>J Clin Oncol</i>; May 1 2003.</p> <p>15. Rogers, L. Q., Vicari, S., Trammell, R., Hopkins-Price, P., Fogleman, A., Spenner, A., Rao, K., Courneya, K. S., Hoelzer, K. S., Robbs, R., Verhulst, S.. Biobehavioral factors mediate exercise effects on fatigue in breast cancer survivors. <i>Med Sci Sports Exerc</i>; Jun 2014.</p> <p>16. Pinto, B. M., Frierson, G. M., Rabin, C., Trunzo, J. J., Marcus, B. H.. Home-based physical activity intervention for breast cancer patients. <i>J Clin Oncol</i>; May 20 2005.</p> <p>17. Naraphong, W., Lane, A., Schafer, J., Whitmer, K., Wilson, B. R. A.. Exercise intervention for fatigue-related symptoms in Thai women with breast cancer: A pilot study. <i>Nurs Health Sci</i>; Mar 2015.</p> <p>18. Mustian, K. M., Peppone, L., Darling, T. V., Palesh, O., Heckler, C. E., Morrow, G. R.. A 4-week home-based aerobic and resistance exercise program during radiation therapy: a pilot randomized clinical trial. <i>J Support Oncol</i>; Sep-Oct 2009.</p> <p>19. Monga, U., Garber, S. L., Thornby, J., Vallbona, C., Kerrigan, A. J., Monga, T. N., Zimmermann, K. P.. Exercise prevents fatigue and improves quality of life in prostate cancer patients undergoing radiotherapy. <i>Arch Phys Med Rehabil</i>; Nov 2007.</p> <p>20. Milne, H. M., Wallman, K. E., Gordon, S., Courneya, K. S.. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. <i>Breast cancer research and treatment</i>; Mar 2008.</p> <p>21. Hornsby, W. E., Douglas, P. S., West, M. J., Kenjale, A. A., Lane, A. R., Schwitzer, E. R., Ray, K. A., Herndon, J. E., 2nd, Coan, A., Gutierrez, A., Hornsby, K. P., Hamilton, E., Wilke, L. G., Kimmick, G. G., Peppercorn, J. M., Jones, L. W.. Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a phase II randomized trial. <i>Acta oncologica (Stockholm, Sweden)</i>; Jan 2014.</p> <p>22. Herrero, F., San Juan, A. F., Fleck, S. J., Balmer, J., Pérez, M., Cañete, S., Earnest, C. P., Foster, C., Lucía, A.. Combined aerobic and resistance training in breast cancer survivors: A randomized, controlled pilot trial. <i>Int J Sports Med</i>; Jul 2006.</p> <p>23. Vallance, Jeff K., Nguyen, Nga H., Moore, Melissa M., Reeves, Marina M., Rosenberg, Dori E., Boyle, Terry, Milton, Shakira, Friedenreich, Christine M., English, Dallas R., Lynch, Brigid M.. Effects of the ACTIVITY And TEchnology (ACTIVATE) intervention on health-related quality of life and fatigue outcomes in breast cancer survivors. <i>Psychooncology</i>; 2020.</p> <p>24. Moraes, R. F., Ferreira-Júnior, J. B., Marques, V. A., Vieira, A., Lira, C. A. B., Campos, M. H., Freitas-Junior, R., Rahal, R. M. S., Gentil, P., Vieira, C. A.. Resistance Training, Fatigue, Quality of Life, Anxiety in Breast Cancer Survivors. <i>Journal of strength and conditioning research</i>; 2021.</p> <p>25. Mardani, A., Pedram Razi, S., Mazaheri, R., Haghani, S., Vaismoradi, M.. Effect of the exercise programme on the quality of life of prostate cancer survivors: A randomized controlled trial. <i>International journal of nursing practice</i>; 2021.</p> <p>26. Lin, P. J., Kleckner, I. R., Loh, K. P., Inglis, J. E., Peppone, L. J., Janelins, M. C., Kamen, C. S., Heckler, C. E., Culakova, E., Pigeon, W. R., al, et. Influence of Yoga on Cancer-Related Fatigue and on Mediation Relationships Between Changes in Sleep and Cancer-Related Fatigue: a Nationwide, Multicenter Randomized Controlled Trial of Yoga in Cancer Survivors. <i>Integrative Cancer Therapies</i>; 2019.</p> <p>27. Kim, Sue, Ko, Yun Hee, Song, Yoonkyung, Kang, Min Jae, Lee, Hyojin, Kim, Sung Hae, Jeon, Justin Y., Cho, Young Up, Yi, Gihong, Han, Jeehee. Correction to: Pre-post analysis of a social capital-based exercise adherence intervention for breast cancer survivors with moderate fatigue: a randomized controlled trial. <i>Support Care Cancer</i>; 2021.</p> |  |
|--|---|--|

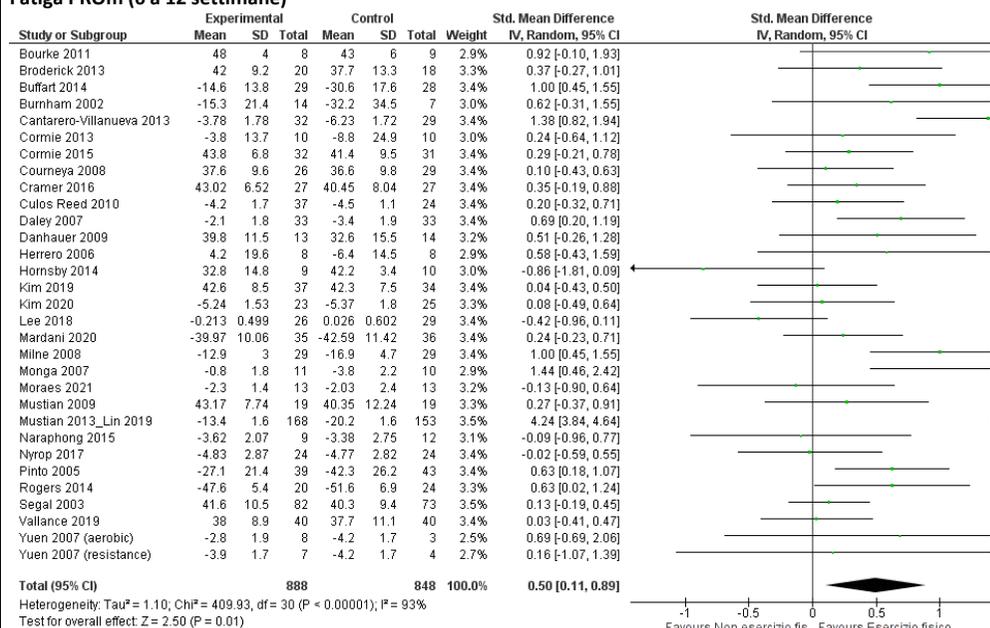
28. Kim, S., Ko, Y. H., Song, Y., Kang, M. J., Lee, H., Kim, S. H., Jeon, J. Y., Cho, Y. U., Yi, G., Han, J.. Pre-post analysis of a social capital-based exercise adherence intervention for breast cancer survivors with moderate fatigue: a randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*; 2020.
29. Kim, J. Y., Lee, M. K., Lee, D. H., Kang, D. W., Min, J. H., Lee, J. W., Chu, S. H., Cho, M. S., Kim, N. K., Jeon, J. Y.. Effects of a 12-week home-based exercise program on quality of life, psychological health, and the level of physical activity in colorectal cancer survivors: a randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*; 2019.
30. Lee, Y. H., Lai, G. M., Lee, D. C., Tsai Lai, L. J., Chang, Y. P.. Promoting Physical and Psychological Rehabilitation Activities and Evaluating Potential Links Among Cancer-Related Fatigue, Fear of Recurrence, Quality of Life, and Physiological Indicators in Cancer Survivors. *Integr Cancer Ther*; Dec 2018.
31. Nyrop, K. A., Callahan, L. F., Cleveland, R. J., Arbeeva, L. L., Hackney, B. S., Muss, H. B.. Randomized Controlled Trial of a Home-Based Walking Program to Reduce Moderate to Severe Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgia in Breast Cancer Survivors. *Oncologist*; Oct 2017.
32. Mustian, K. M., Sprod, L. K., Janelsins, M., Peppone, L. J., Palesh, O. G., Chandwani, K., Reddy, P. S., Melnik, M. K., Heckler, C., Morrow, G. R.. Multicenter, randomized controlled trial of yoga for sleep quality among cancer survivors. *J Clin Oncol*; Sep 10 2013.
33. Christensen, J. F., Tolver, A., Andersen, J. L., Rørth, M., Daugaard, 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*; Aug 2014.
34. Thorsen, L., Skovlund, E., Strømme, S. B., Hornslien, K., Dahl, A. A., Fosså, S. D.. Effectiveness of physical activity on cardiorespiratory fitness and health-related quality of life in young and middle-aged cancer patients shortly after chemotherapy. *J Clin Oncol*; Apr 1 2005.
35. Pinto, B. M., Papandonatos, G. D., Goldstein, M. G., Marcus, B. H., Farrell, N.. Home-based physical activity intervention for colorectal cancer survivors. *Psychooncology*; Jan 2013.
36. Tjoe, Judy A., Piacentine, Linda B., Papanek, Paula E., Raff, Hershel, Richards, John, Harkins, April L., Yin, Jun, Ng, Alexander V.. Team triathlon effects on physiological, psychological, and immunological measures in women breast cancer survivors. *Support Care Cancer*; 2020.
37. Koutoukidis, D. A., Land, J., Hackshaw, A., Heinrich, M., McCourt, O., Beeken, R. J., Philpott, S., DeSilva, D., Rismani, A., Rabin, N., Popat, R., Kyriakou, C., Papanikolaou, X., Mehta, A., Paton, B., Fisher, A., Yong, K. L.. Fatigue, quality of life and physical fitness following an exercise intervention in multiple myeloma survivors (MASCOT): an exploratory randomised Phase 2 trial utilising a modified Zelen design. *British Journal of Cancer*; 2020.
38. Culos-Reed, S. N., Carlson, L. E., Daroux, L. M., Hatley-Aldous, S.. A pilot study of yoga for breast cancer survivors: physical and psychological benefits. *Psychooncology*; Oct 2006.
39. Cheng, D., Wang, X., Hu, J., Dai, L. L., Lv, Y., Feng, H., Zhang, Y., Guo, Y., Wang, L.. Effect of Tai Chi and Resistance Training on Cancer-Related Fatigue and Quality of Life in Middle-Aged and Elderly Cancer Patients. *Chin J Integr Med*; Apr 2021.
40. Mutrie, N., Campbell, A. M., Whyte, F., McConnachie, A., Emslie, C., Lee, L., Kearney, N., Walker, A., Ritchie, D.. Benefits of supervised group exercise programme for women being treated for early stage breast cancer: pragmatic randomised controlled trial. *Bmj*; Mar 10 2007.
41. Ying, W., Min, Q. W., Lei, T., Na, Z. X., Li, L., Jing, L.. The health effects of Baduanjin exercise (a type of Qigong exercise) in breast cancer survivors: A randomized, controlled, single-blinded trial. *Eur J Oncol Nurs*; Apr 2019.
42. Donnelly, C. M., Blaney, J. M., Lowe-Strong, A., Rankin, J. P., Campbell, A., McCrum-Gardner, E., Gracey, J. H.. A randomised controlled trial testing the feasibility and efficacy of a physical activity behavioural change intervention



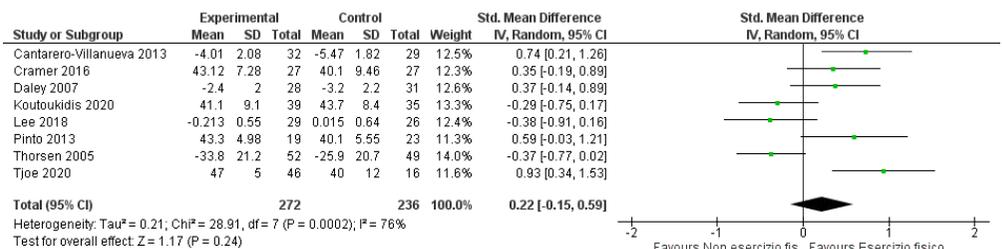
in managing fatigue with gynaecological cancer survivors. Gynecol Oncol; Sep 2011.

- a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias.
- b. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per eterogeneità: I2 = 93%.
- c. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per eterogeneità: I2 = 76%.
- d. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per eterogeneità: I2 = 76%.
- e. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per eterogeneità: I2 = 95%.

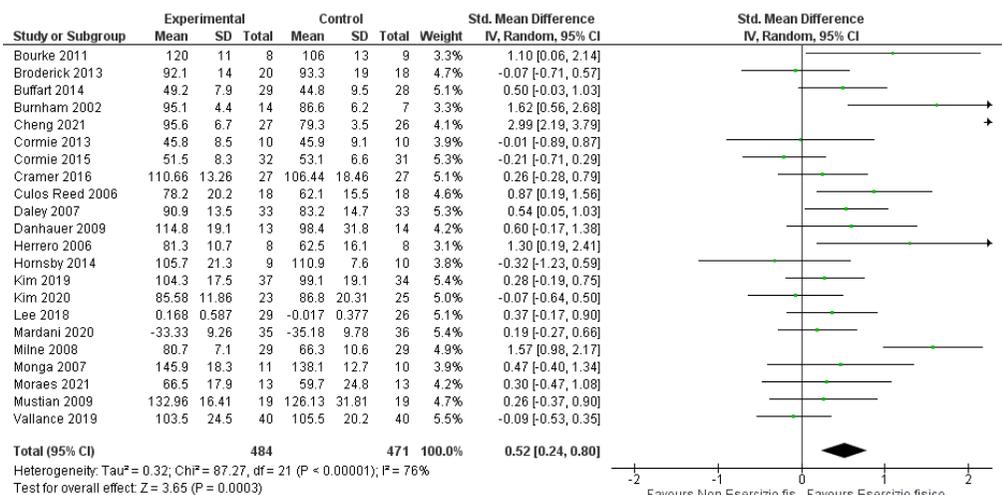
**Fatiga PROM (6 a 12 settimane)**



**Fatiga PROM (13 a 24 settimane)**



**Qualità della vita Prom (6 a 12 settimane)**



**Qualità della vita Prom (13 a 24 settimane)**

| Study or Subgroup  | Experimental |       |       | Control    |       |       | Weight        | Std. Mean Difference<br>IV, Random, 95% CI | Std. Mean Difference<br>IV, Random, 95% CI |
|--|--------------|-------|-------|------------|-------|-------|---------------|--|--|
|  | Mean         | SD    | Total | Mean       | SD    | Total |               |  |  |
| Cramer 2016  | 111.16       | 14.81 | 27    | 104.1      | 16.78 | 27    | 13.0%         | 0.44 [-0.10, 0.98]                         |  |
| Daley 2007   | 90           | 14.9  | 31    | 85         | 14.7  | 31    | 14.3%         | 0.33 [-0.17, 0.84]                         |  |
| Lee 2018   | 0.026        | 0.674 | 29    | 0.011      | 0.43  | 26    | 13.4%         | 0.03 [-0.50, 0.56]                         |  |
| Mutrie 2007  | 83.2         | 12.8  | 82    | 77.1       | 17    | 95    | 23.8%         | 0.40 [0.10, 0.70]                          |  |
| Thorsen 2005   | 74.2         | 17.3  | 52    | 74.7       | 16.7  | 49    | 18.9%         | -0.03 [-0.42, 0.36]                        |  |
| Ying 2019  | 112          | 10.56 | 46    | 103.4      | 10.78 | 40    | 16.6%         | 0.80 [0.36, 1.24]                          |  |
| <b>Total (95% CI)</b>  | <b>267</b>   |       |       | <b>268</b> |       |       | <b>100.0%</b> | <b>0.33 [0.09, 0.57]</b>                   |  |
| Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.04; Chi <sup>2</sup> = 9.24, df = 5 (P = 0.10); I <sup>2</sup> = 46%<br>Test for overall effect: Z = 2.68 (P = 0.007)    |              |       |       |            |       |       |               |  |  |
| <b>Qualità del sonno (12 settimane)</b>  |              |       |       |            |       |       |               |  |  |
| Study or Subgroup  | Experimental |       |       | Control    |       |       | Weight        | Std. Mean Difference<br>IV, Random, 95% CI | Std. Mean Difference<br>IV, Random, 95% CI |
|  | Mean         | SD    | Total | Mean       | SD    | Total |               |  |  |
| Cheng 2021   | 9.98         | 3.15  | 27    | 13.67      | 2.32  | 26    | 16.7%         | -1.31 [-1.91, -0.71]                       |  |
| Cramer 2016  | 9.21         | 2.14  | 27    | 10.34      | 2.87  | 27    | 16.9%         | -0.44 [-0.98, 0.10]                        |  |
| Kim 2020   | 8.64         | 3.26  | 23    | 9.7        | 3.55  | 25    | 16.8%         | -0.31 [-0.88, 0.26]                        |  |
| Mustian 2013_Lin 2019  | 7.23         | 0.26  | 168   | 7.89       | 0.26  | 153   | 17.5%         | -2.53 [-2.83, -2.24]                       |  |
| Naraphong 2015   | 3.87         | 1.61  | 9     | 3.78       | 1.27  | 12    | 15.6%         | 0.06 [-0.80, 0.93]                         |  |
| Rogers 2014  | 46.2         | 8     | 20    | 51.1       | 7.4   | 24    | 16.6%         | -0.63 [-1.24, -0.02]                       |  |
| <b>Total (95% CI)</b>  | <b>274</b>   |       |       | <b>267</b> |       |       | <b>100.0%</b> | <b>-0.88 [-1.85, 0.09]</b>                 |  |
| Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 1.37; Chi <sup>2</sup> = 99.61, df = 5 (P < 0.00001); I <sup>2</sup> = 95%<br>Test for overall effect: Z = 1.79 (P = 0.07) |              |       |       |            |       |       |               |  |  |
| <b>Qualità del sonno (13 a 24 settimane)</b>   |              |       |       |            |       |       |               |  |  |
| Study or Subgroup  | Experimental |       |       | Control    |       |       | Weight        | Mean Difference<br>IV, Random, 95% CI      | Mean Difference<br>IV, Random, 95% CI      |
|  | Mean         | SD    | Total | Mean       | SD    | Total |               |  |  |
| Cramer 2016  | 9            | 2.11  | 27    | 10.57      | 2.96  | 27    | 84.0%         | -1.57 [-2.94, -0.20]                       |  |
| Donnelly 2011  | 7.19         | 4.2   | 16    | 10.18      | 4.98  | 17    | 16.0%         | -2.99 [-6.13, 0.15]                        |  |
| <b>Total (95% CI)</b>  | <b>43</b>    |       |       | <b>44</b>  |       |       | <b>100.0%</b> | <b>-1.80 [-3.05, -0.54]</b>                |  |
| Heterogeneity: Tau <sup>2</sup> = 0.00; Chi <sup>2</sup> = 0.66, df = 1 (P = 0.42); I <sup>2</sup> = 0%<br>Test for overall effect: Z = 2.80 (P = 0.005)     |              |       |       |            |       |       |               |  |  |

## 11.9 Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

### 11.10 GIUDIZI

### 11.11 RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA

### 11.12 CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>X Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul> | <p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 25 aprile 2021, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 2378 records dopo rimozione dei duplicati. Sono stati valutati in full text 74 records di cui 32 studi sono stati esclusi per le seguenti motivazioni: no confronto di interesse (n=9), no disegno di studio (n=2), no esito (n=4), no popolazione di interesse (n=4), revisioni sistematiche (sono stati controllati gli studi inclusi) n=13). Infine sono stati inclusi 40 studi controllati randomizzati riportati in 42 pubblicazioni (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30) (31, 32)(33, 34, 35) (36)(5, 9, 37, 38, 39, 40), di cui 39 studi sono stati inclusi nella metanalisi.</p> <table border="1" data-bbox="398 432 1731 815"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con non fare attività fisica/esercizio fisico</th> <th>Rischio con l'attività fisica o esercizio fisico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventi cardiovascolari</td> <td colspan="2">Gruppo sperimentale (n = 10): terapia neoadiuvante AC + gruppo di allenamento aerobico; Gruppo di controllo (n = 10): terapia neoadiuvante AC segnalato persistente. I paziente del gruppo sperimentale ha avuto un episodio di TVP e uno di PE.</td> <td>-</td> <td>(1 RCT)<sup>1</sup></td> <td>⊕⊕○○<br/>BASSA<sup>a</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Crisi ipertensive - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Fratture - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>1. Hornsby, W. E., Douglas, P. S., West, M. J., Kenjale, A. A., Lane, A. R., Schwitzer, E. R., Ray, K. A., Herndon, J. E., 2nd, Coan, A., Gutierrez, A., Hornsby, K. P., Hamilton, E., Wilke, L. G., Kimmick, G. G., Peppercorn, J. M., Jones, L. W.. Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a phase II randomized trial. Acta oncologica (Stockholm, Sweden); Jan 2014.</p> <p>a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200 e campione inferiore a 400 pazienti.</p> | Esiti  | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) |                             | Effetto relativo (95% CI)  | N° dei partecipanti (studi)            | Certeza delle prove (GRADE) | Commenti | Rischio con non fare attività fisica/esercizio fisico | Rischio con l'attività fisica o esercizio fisico | Eventi cardiovascolari | Gruppo sperimentale (n = 10): terapia neoadiuvante AC + gruppo di allenamento aerobico; Gruppo di controllo (n = 10): terapia neoadiuvante AC segnalato persistente. I paziente del gruppo sperimentale ha avuto un episodio di TVP e uno di PE. |  | - | (1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a</sup> |  | Crisi ipertensive - non riportato | - | - | - | - | - |  | Fratture - non riportato | - | - | - | - | - |  | <p>La maggior limitazione sulla valutazione degli AEs da attività fisica rimane la scarsità dei dati in tale ambito, poiché pochi sono gli studi che li riportano nei propri risultati.</p> |
|---|--|--|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--|-----------------------------|----------|---|--|------------------------|--|--|---|----------------------|----------------------------|--|-----------------------------------|---|---|---|---|---|--|--------------------------|---|---|---|---|---|--|---|
| Esiti   | Effetto assoluto anticipato* (95% CI)  |  | Effetto relativo (95% CI)             | N° dei partecipanti (studi) |                            |  |                             |          | Certeza delle prove (GRADE)                           | Commenti   |                        |  |  |   |                      |                            |  |                                   |   |   |   |   |   |  |                          |   |   |   |   |   |  |   |
|   | Rischio con non fare attività fisica/esercizio fisico  | Rischio con l'attività fisica o esercizio fisico |                                       |                             |                            |  |                             |          |   |  |                        |  |  |   |                      |                            |  |                                   |   |   |   |   |   |  |                          |   |   |   |   |   |  |   |
| Eventi cardiovascolari  | Gruppo sperimentale (n = 10): terapia neoadiuvante AC + gruppo di allenamento aerobico; Gruppo di controllo (n = 10): terapia neoadiuvante AC segnalato persistente. I paziente del gruppo sperimentale ha avuto un episodio di TVP e uno di PE.   |  | -                                     | (1 RCT) <sup>1</sup>        | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a</sup> |  |                             |          |   |  |                        |  |  |   |                      |                            |  |                                   |   |   |   |   |   |  |                          |   |   |   |   |   |  |   |
| Crisi ipertensive - non riportato   | -  | -  | -                                     | -                           | -                          |  |                             |          |   |  |                        |  |  |   |                      |                            |  |                                   |   |   |   |   |   |  |                          |   |   |   |   |   |  |   |
| Fratture - non riportato  | -  | -  | -                                     | -                           | -                          |  |                             |          |   |  |                        |  |  |   |                      |                            |  |                                   |   |   |   |   |   |  |                          |   |   |   |   |   |  |   |
| <h3>11.13 Certainty of evidence</h3> <p>What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>   |  |  |                                       |                             |                            |  |                             |          |   |  |                        |  |  |   |                      |                            |  |                                   |   |   |   |   |   |  |                          |   |   |   |   |   |  |   |
| <b>11.14 GIUDIZI</b>  | <b>11.15 RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>   |  |                                       |                             |                            | <b>11.16 CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b> |                             |          |   |  |                        |  |  |   |                      |                            |  |                                   |   |   |   |   |   |  |                          |   |   |   |   |   |  |   |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>X Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul>   | <p>La fiducia nelle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di rischi di bias, eterogeneità e imprecisione delle stime.</p>   |  |
| <b>11.17 Values</b><br>Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?   |   |  |
| <b>11.18 GIUDIZI</b>   | <b>11.19 RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>  | <b>11.20 CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>X No important uncertainty or variability</li> </ul> | <p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 11 febbraio 2020, senza limitazioni di lingua.</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 379 records dopo rimozione dei duplicati, di cui sono stati valutati in full-text 19 studi.</p> <p>Sono stati inclusi 4 studi (41, 42, 43, 44).</p> <p>Gli studi hanno indagato, tramite questionari e focus group, quali sono i benefici percepiti tra i pazienti lungoviventi nella partecipazione a programmi di esercizio fisico. Un totale di 1922 pazienti hanno partecipato con diversi tipi di cancro (tumori al seno, gastrointestinali, genito-urinari, ginecologici, testa e collo, ematologici, polmonari e altri).</p> <p><b>Benefici percepiti dall'esercizio fisico</b></p> <p>I principali benefici percepiti da pazienti che hanno partecipato ai programmi di attività fisica sono stati avere un miglioramento nella qualità di vita e del senso di benessere, un miglioramento nella gestione della fatica e dei livelli di fitness (forma fisica del cuore e polmone), un miglioramento della salute o la riduzione del rischio di malattia, un rafforzamento della forza muscolare, sentirsi più attraenti e incontrare nuove persone.</p> |  |
| <b>11.21 Balance of effects</b><br>Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?  |   |  |
| <b>11.22 GIUDIZI</b>   | <b>11.23 RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>  | <b>11.24 CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b> |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>X Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul> |  | <p>Nonostante la certezza delle prove sia risultata bassa il giudizio del panel ritiene di essere a favore dell'intervento soprattutto per i dati riguardanti la QoL e l'impatto dell'attività fisica in altri ambiti nononcologici.</p> |
| <b>11.25 Equity</b><br>What would be the impact on health equity?  |  |  |
| <b>11.26 GIUDIZI</b>   | <b>11.27 RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>   | <b>11.28 CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>X Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>○ Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>   | <p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 11 febbraio 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 379 records dopo rimozione dei duplicati. Nessuna prova è stata identificata sull'argomento.</p>   |  |
| <b>11.29 Acceptability</b><br>Is the intervention acceptable to key stakeholders?  |  |  |
| <b>11.30 GIUDIZI</b>   | <b>11.31 RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>   | <b>11.32 CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probably no</li> <li>X Probably yes</li> <li>○ Yes</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>   | <p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 11 febbraio 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 379 records dopo rimozione dei duplicati, di cui sono stati valutati in full-text 19 studi. È stato incluso uno studio (45), una revisione sistematica che esamina l'aderenza ai programmi di esercizio fisico nelle popolazioni di cancro. Una ricerca sistematica della letteratura scientifica è stata condotta in banche dati elettroniche (CINAHL, MEDLINE, PsychInfo, Academic Search Elite, SPORTDiscus, SocINDEX) dal 1995 al 2011. Sono stati inclusi 12 studi. L'aderenza ai programmi di attività fisica variava tra il 42% e il 91% negli studi inclusi. Un aspetto dell'aderenza all'esercizio fisico trovato in tutti gli studi è stato il volume di allenamento. Il volume di allenamento includeva la quantità totale di esercizi eseguiti, i minuti o i passi medi eseguiti a settimana, la quantità di esercizi prescritti raggiunti dal gruppo di intervento e la quantità totale di esercizi divisa per la quantità prevista di esercizio. È stata osservata</p> |  |

|   | <p>un'adesione leggermente più elevata negli studi che hanno fatto programmi di allenamento supervisionati rispetto a quelli che hanno fatto programmi di esercizio fisico a casa (70,5% vs. 67,5%, rispettivamente).</p> <p>Lo stadio di esercizio del cambiamento, un concetto derivato dal modello TTM* è risultato un forte predittore di aderenza ai programmi di attività fisica.</p> <p>*TTM: Il modello di transtheoretical di cambiamento di comportamento è una teoria integrativa della terapia che valuta la prontezza di un individuo ad agire su un nuovo comportamento più sano, e fornisce strategie, o processi di cambiamento per guidare l'individuo. Il modello si compone di costrutti quali: fasi di cambiamento, i processi di cambiamento, livelli di cambiamento, auto-efficacia e l'equilibrio decisionale.</p>   |                                 |
|---|---|---------------------------------|
| <b>11.33 Feasibility</b><br>Is the intervention feasible to implement?  |   |                                 |
| 11.34 GIUDIZI   | 11.35 RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA   | 11.36 CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul> | <p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 11 febbraio 2020, senza limitazioni di lingua. La strategia di ricerca ha identificato 379 records dopo rimozione dei duplicati, di cui sono stati valutati in full-text 19 studi.</p> <p>Sono stati inclusi 10 studi (46, 41, 42, 47, 43, 48, 44, 49, 50, 51).</p> <p>Gli studi inclusi hanno indagato, utilizzando questionari e focus group, quale sono le barriere e i facilitatori dal punto di vista dei pazienti nella implementazione dei programmi di attività fisica. Un totale di 3105 pazienti hanno partecipato nelle indagini con diversi tipi di cancro: adenocarcinoma pancreatico resecabile, carcinoma mammario, carcinoma prostatico, carcinoma gastrointestinale, genito-urinario, ginecologico, testa e collo, ematologico, polmonare e altri.</p> <p><b>Barriere per l'implementazione</b></p> <p>Le principali barriere che interferiscono con la partecipazione all'esercizio sono malattie / altri problemi di salute, rigidità articolare, affaticamento (sensazione di stanchezza), dolore, secchezza delle fauci o gola, respiro corto, debolezza muscolare, difficoltà a deglutire, mancanza di motivazione, condizioni meteorologiche estreme, mancanza di strutture / o spazio, debolezza muscolare, mancanza di interesse, mancanza di divertimento, paura di cadere, i costi, mancanza di tempo, frustrazione con limitazioni fisiche post cancro. Un'altra barriera sono le percezioni del paziente su quali sono le vere linee guida per l'esercizio raccomandato.</p> <p><b>Facilitatori per l'implementazione</b></p> <p>I fattori che facilitano la partecipazione agli esercizi sono avere un programma che sia: divertente, con varietà di esercizi, flessibile, un piano per raggiungimento di obiettivi personali, buona musica, esercizi fatti a misura per l'individuo, posti facilmente accessibile o da casa, avere il supporto degli altri, essere motivato a migliorare la qualità della vita e migliorare la gestione della fatica.</p> |                                 |

## 12 SUMMARY OF JUDGEMENTS

| GIUDIZI                     |  |  |   |   |   |                |                                   |
|-----------------------------|--|--|---|---|---|----------------|-----------------------------------|
| PROBLEM                     | No   | Probabl<br>y no  | Probabl<br>y yes  | <b>Yes</b>  |   | Va<br>rie<br>s | Don'<br>t<br>kno<br>w             |
| DESIRABLE<br>EFFECTS        | Trivial  | Small  | Moderate  | <b>Large</b>  |   | Va<br>rie<br>s | Don'<br>t<br>kno<br>w             |
| UNDESIRA<br>BLE<br>EFFECTS  | Large  | Moderate   | Small   | <b>Trivial</b>  |   | Va<br>rie<br>s | Don'<br>t<br>kno<br>w             |
| CERTAINTY<br>OF<br>EVIDENCE | Very<br>low  | <b>Low</b>   | Moderate  | High  |   |                | No<br>inclu<br>ded<br>studi<br>es |
| VALUES                      | Importa<br>nt<br>uncerta<br>inty or<br>variabili<br>ty | Possibly<br>importa<br>nt<br>uncerta<br>inty or<br>variabili<br>ty | Probabl<br>y no<br>importa<br>nt<br>uncerta<br>inty or<br>variabili<br>ty             | <b>No<br/>importa<br/>nt<br/>uncerta<br/>inty or<br/>variabili<br/>ty</b> |   |                |                                   |
| BALANCE<br>OF<br>EFFECTS    | Favors<br>the<br>compar<br>ison                        | Probabl<br>y favors<br>the<br>compar<br>ison                       | Does<br>not<br>favor<br>either<br>the<br>interven<br>tion or<br>the<br>compar<br>ison | Probabl<br>y favors<br>the<br>interven<br>tion                            | <b>Favors<br/>the<br/>interven<br/>tion</b> | Va<br>rie<br>s | Don'<br>t<br>kno<br>w             |

|                      |         |                  |                           |                    |           |        |            |
|----------------------|---------|------------------|---------------------------|--------------------|-----------|--------|------------|
| <b>EQUITY</b>        | Reduced | Probably reduced | <b>Probably no impact</b> | Probably increased | Increased | Varies | Don't know |
| <b>ACCEPTABILITY</b> | No      | Probably no      | <b>Probably yes</b>       | Yes                |           | Varies | Don't know |
| <b>FEASIBILITY</b>   | No      | Probably no      | Probably yes              | <b>Yes</b>         |           | Varies | Don't know |

### 13 TIPO DI RACCOMANDAZIONE

|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| Strong recommendation against the intervention<br><input type="radio"/> | Conditional recommendation against the intervention<br><input type="radio"/> | Conditional recommendation for the intervention<br><input type="radio"/> | Strong recommendation for the intervention<br><input checked="" type="radio"/> |
|---|--|--|--|

### 14 CONCLUSIONI

#### 14.1 Recommendation

L'attività fisica o esercizio fisico versus non fare attività fisica/esercizio fisico dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti lungoviventi con CFR di intensità lieve –moderata

#### 14.2 Research priorities

Sono necessari nuovi studi randomizzati per individuare quale popolazione nell'ambito dei lungoviventi con CRF lieve-moderata abbia un maggior vantaggio dall'attività fisica.

## 15 REFERENCES SUMMARY

1. Bourke, L., Thompson, G., Gibson, D. J., Daley, A., Crank, H., Adam, I., Shorthouse, A., Saxton, J.. Pragmatic lifestyle intervention in patients recovering from colon cancer: a randomized controlled pilot study. *Arch Phys Med Rehabil*; May 2011.
2. Broderick, J. M., Guinan, E., Kennedy, M. J., Hollywood, D., Courneya, K. S., Culos-Reed, S. N., Bennett, K., DM, O'Donnell, Hussey, J.. Feasibility and efficacy of a supervised exercise intervention in de-conditioned cancer survivors during the early survivorship phase: the PEACH trial. *J Cancer Surviv*; Dec 2013.
3. Buffart, L. M., Galvão, D. A., Chinapaw, M. J., Brug, J., Taaffe, D. R., Spry, N., Joseph, D., Newton, R. U.. Mediators of the resistance and aerobic exercise intervention effect on physical and general health in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Cancer*; Jan 15 2014.
4. Burnham, T. R., Wilcox, A.. Effects of exercise on physiological and psychological variables in cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*; Dec 2002.
5. Cantarero-Villanueva, I., Fernández-Lao, C., Cuesta-Vargas, A. I., 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*; Feb 2013.
6. Cormie, P., Newton, R. U., Spry, N., Joseph, D., Taaffe, D. R., Galvão, D. A.. Safety and efficacy of resistance exercise in prostate cancer patients with bone metastases. *Prostate Cancer Prostatic Dis*; Dec 2013.
7. Cormie, P., Galvão, D. A., Spry, N., Joseph, D., Chee, R., Taaffe, D. R., Chambers, S. K., Newton, R. U.. Can supervised exercise prevent treatment toxicity in patients with prostate cancer initiating androgen-deprivation therapy: a randomised controlled trial. *BJU international*; Feb 2015.
8. Courneya, K. S., Jones, L. W., Peddle, C. J., Sellar, C. M., Reiman, T., Joy, A. A., Chua, N., Tkachuk, L., Mackey, J. R.. Effects of aerobic exercise training in anemic cancer patients receiving darbepoetin alfa: a randomized controlled trial. *Oncologist*; Sep 2008.
9. Cramer, H., Pokhrel, B., Fester, C., Meier, B., Gass, F., Lauche, R., Eggleston, B., Walz, M., Michalsen, A., Kunz, R., Dobos, G., Langhorst, J.. A randomized controlled bicenter trial of yoga for patients with colorectal cancer. *Psychooncology*; Apr 2016.
10. Culos-Reed, S. N., Carlson, L. E., Daroux, L. M., Hatley-Aldous, S.. A pilot study of yoga for breast cancer survivors: physical and psychological benefits. *Psychooncology*; Oct 2006.
11. Daley, A. J., Crank, H., Mutrie, N., Saxton, J. M., Coleman, R.. Determinants of adherence to exercise in women treated for breast cancer. *Eur J Oncol Nurs*; Dec 2007.
12. Danhauer, S. C., Mihalko, S. L., Russell, G. B., Campbell, C. R., Felder, L., Daley, K., Levine, E. A.. Restorative yoga for women with breast cancer: findings from a randomized pilot study. *Psychooncology*; Apr 2009.
13. Herrero, F., San Juan, A. F., Fleck, S. J., Balmer, J., Pérez, M., Cañete, S., Earnest, C. P., Foster, C., Lucía, A.. Combined aerobic and resistance training in breast cancer survivors: A randomized, controlled pilot trial. *Int J Sports Med*; Jul 2006.
14. Hornsby, W. E., Douglas, P. S., West, M. J., Kenjale, A. A., Lane, A. R., Schwitzer, E. R., Ray, K. A., Herndon, J. E., 2nd, Coan, A., Gutierrez, A., Hornsby, K. P., Hamilton, E., Wilke, L. G., Kimmick, G. G., Peppercorn, J. M., Jones, L. W.. Safety and efficacy of aerobic training in operable breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy: a phase II randomized trial. *Acta oncologica (Stockholm, Sweden)*; Jan 2014.
15. Kim, J. Y., Lee, M. K., Lee, D. H., Kang, D. W., Min, J. H., Lee, J. W., Chu, S. H., Cho, M. S., Kim, N. K., Jeon, J. Y.. Effects of a 12-week home-based exercise program on quality of life, psychological health, and the level of physical activity in colorectal cancer survivors: a randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*; 2019.
16. Kim, Sue, Ko, Yun Hee, Song, Yoonkyung, Kang, Min Jae, Lee, Hyojin, Kim, Sung Hae, Jeon, Justin Y., Cho, Young Up, Yi, Gihong, Han, Jeehee. Correction to: Pre-post analysis of a social capital-based exercise adherence intervention for breast cancer survivors with moderate fatigue: a randomized controlled trial. *Support Care Cancer*; 2021.
17. Kim, S., Ko, Y. H., Song, Y., Kang, M. J., Lee, H., Kim, S. H., Jeon, J. Y., Cho, Y. U., Yi, G., Han, J.. Pre-post analysis of a social capital-based exercise adherence intervention for breast cancer survivors with moderate fatigue: a randomized controlled trial. *Supportive Care in Cancer*; 2020.
18. Mardani, A., Pedram Razi, S., Mazaheri, R., Haghani, S., Vaismoradi, M.. Effect of the exercise programme on the quality of life of prostate cancer survivors: A randomized controlled trial. *International journal of nursing practice*; 2021.
19. Milne, H. M., Wallman, K. E., Gordon, S., Courneya, K. S.. Effects of a combined aerobic and resistance exercise program in breast cancer survivors: a randomized controlled trial. *Breast cancer research and treatment*; Mar 2008.
20. Monga, U., Garber, S. L., Thornby, J., Vallbona, C., Kerrigan, A. J., Monga, T. N., Zimmermann, K. P.. Exercise prevents fatigue and improves quality of life in prostate cancer patients undergoing radiotherapy. *Arch Phys Med Rehabil*; Nov 2007.
21. Moraes, R. F., Ferreira-Júnior, J. B., Marques, V. A., Vieira, A., Lira, C. A. B., Campos, M. H., Freitas-Junior, R., Rahal, R. M. S., Gentil, P., Vieira, C. A.. Resistance Training, Fatigue, Quality of Life, Anxiety in Breast Cancer Survivors. *Journal of strength and conditioning research*; 2021.
22. Mustian, K. M., Sprod, L. K., Janelisins, M., Peppone, L. J., Paresh, O. G., Chandwani, K., Reddy, P. S., Melnik, M. K., Heckler, C., Morrow, G. R.. Multicenter, randomized controlled trial of yoga for sleep quality among cancer survivors. *J Clin Oncol*; Sep 10 2013.

23. Mustian, K. M., Peppone, L., Darling, T. V., Palesh, O., Heckler, C. E., Morrow, G. R.. A 4-week home-based aerobic and resistance exercise program during radiation therapy: a pilot randomized clinical trial. *J Support Oncol*; Sep-Oct 2009.
24. Naraphong, W., Lane, A., Schafer, J., Whitmer, K., Wilson, B. R. A.. Exercise intervention for fatigue-related symptoms in Thai women with breast cancer: A pilot study. *Nurs Health Sci*; Mar 2015.
25. Nyrop, K. A., Callahan, L. F., Cleveland, R. J., Arbeeve, L. L., Hackney, B. S., Muss, H. B.. Randomized Controlled Trial of a Home-Based Walking Program to Reduce Moderate to Severe Aromatase Inhibitor-Associated Arthralgia in Breast Cancer Survivors. *Oncologist*; Oct 2017.
26. Pinto, B. M., Frierson, G. M., Rabin, C., Trunzo, J. J., Marcus, B. H.. Home-based physical activity intervention for breast cancer patients. *J Clin Oncol*; May 20 2005.
27. Rogers, L. Q., Vicari, S., Trammell, R., Hopkins-Price, P., Fogleman, A., Spenner, A., Rao, K., Courneya, K. S., Hoelzer, K. S., Robbs, R., Verhulst, S.. Biobehavioral factors mediate exercise effects on fatigue in breast cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc*; Jun 2014.
28. Segal, R. J., Reid, R. D., Courneya, K. S., Malone, S. C., Parliament, M. B., Scott, C. G., Venner, P. M., Quinney, H. A., Jones, L. W., D'Angelo, M. E., Wells, G. A.. Resistance exercise in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*; May 1 2003.
29. Vallance, Jeff K., Nguyen, Nga H., Moore, Melissa M., Reeves, Marina M., Rosenberg, Dori E., Boyle, Terry, Milton, Shakira, Friedenreich, Christine M., English, Dallas R., Lynch, Brigid M.. Effects of the ACTIVITY And TECHNOLOGY (ACTIVATE) intervention on health-related quality of life and fatigue outcomes in breast cancer survivors. *Psychooncology*; 2020.
30. Yuen, H. K., Sword, D.. Home-based exercise to alleviate fatigue and improve functional capacity among breast cancer survivors. *J Allied Health*; Winter 2007.
31. Cheng, D., Wang, X., Hu, J., Dai, L. L., Lv, Y., Feng, H., Zhang, Y., Guo, Y., Wang, L.. Effect of Tai Chi and Resistance Training on Cancer-Related Fatigue and Quality of Life in Middle-Aged and Elderly Cancer Patients. *Chin J Integr Med*; Apr 2021.
32. Ying, W., Min, Q. W., Lei, T., Na, Z. X., Li, L., Jing, L.. The health effects of Baduanjin exercise (a type of Qigong exercise) in breast cancer survivors: A randomized, controlled, single-blinded trial. *Eur J Oncol Nurs*; Apr 2019.
33. Baglia, Michelle L., Lin, I. Hsin, Cartmel, Brenda, Sanft, Tara, Ligibel, Jennifer, Hershman, Dawn L., Harrigan, Maura, Ferrucci, Leah M., Li, Fang-Yong, Irwin, Melinda L.. Endocrine-related quality of life in a randomized trial of exercise on aromatase inhibitor-induced arthralgias in breast cancer survivors. *Cancer*; 2019.
34. Penttinen, Heidi, Utriainen, Meri, Kellokumpu-Lehtinen, Pirkko-Liisa, Raitanen, Jani, Sievänen, Harri, Nikander, Riku, Blomqvist, Carl, Huovinen, Riikka, Vehmanen, Leena, Saarto, Tiina. Effectiveness of a 12-month Exercise Intervention on Physical Activity and Quality of Life of Breast Cancer Survivors; Five-year Results of the BREX-study. In vivo (Athens, Greece); 2019.
35. Myers, J. S., Mitchell, M., Krigel, S., Steinhoff, A., Boyce-White, A., Van Goethem, K., Valla, M., Dai, J., He, J., Liu, W., Sereika, S. M., Bender, C. M.. Qigong intervention for breast cancer survivors with complaints of decreased cognitive function. *Supportive Care in Cancer*; 2019.
36. Sprod, L. K., Palesh, O. G., Janelins, M. C., Peppone, L. J., Heckler, C. E., Adams, M. J., Morrow, G. R., Mustian, K. M.. Exercise, sleep quality, and mediators of sleep in breast and prostate cancer patients receiving radiation therapy. *Community Oncology*; Oct 2010.
37. Koutoukidis, D. A., Land, J., Hackshaw, A., Heinrich, M., McCourt, O., Beeken, R. J., Philpott, S., DeSilva, D., Rismani, A., Rabin, N., Popat, R., Kyriakou, C., Papanikolaou, X., Mehta, A., Paton, B., Fisher, A., Yong, K. L.. Fatigue, quality of life and physical fitness following an exercise intervention in multiple myeloma survivors (MASCOT): an exploratory randomised Phase 2 trial utilising a modified Zelen design. *British Journal of Cancer*; 2020.
38. Lee, Y. H., Lai, G. M., Lee, D. C., Tsai Lai, L. J., Chang, Y. P.. Promoting Physical and Psychological Rehabilitation Activities and Evaluating Potential Links Among Cancer-Related Fatigue, Fear of Recurrence, Quality of Life, and Physiological Indicators in Cancer Survivors. *Integr Cancer Ther*; Dec 2018.
39. Thorsen, L., Skovlund, E., Strømme, S. B., Hornslien, K., Dahl, A. A., Fosså, S. D.. Effectiveness of physical activity on cardiorespiratory fitness and health-related quality of life in young and middle-aged cancer patients shortly after chemotherapy. *J Clin Oncol*; Apr 1 2005.
40. Tjoe, Judy A., Piacentine, Linda B., Papanek, Paula E., Raff, Hershel, Richards, John, Harkins, April L., Yin, Jun, Ng, Alexander V.. Team triathlon effects on physiological, psychological, and immunological measures in women breast cancer survivors. *Support Care Cancer*; 2020.
41. Blaney, J., Lowe-Strong, A., Rankin, J., Campbell, A., Allen, J., Gracey, J.. The cancer rehabilitation journey: barriers to and facilitators of exercise among patients with cancer-related fatigue. *Phys Ther*; Aug 2010.
42. Blaney, J. M., Lowe-Strong, A., Rankin-Watt, J., Campbell, A., Gracey, J. H.. Cancer survivors' exercise barriers, facilitators and preferences in the context of fatigue, quality of life and physical activity participation: a questionnaire-survey. *Psychooncology*; Jan 2013.
43. Eng, L., Pringle, D., Su, J., Shen, X., Mahler, M., Niu, C., Charow, R., Tiessen, K., Lam, C., Halytsky, O., Naik, H., Hon, H., Irwin, M., Pat, V., Gonos, C., Chan, C., Villeneuve, J., Harland, L., Shani, R. M., Brown, M. C., Selby, P., Howell, D., Xu, W., Liu, G., Alibhai, S. M. H., Jones, J. M.. Patterns, perceptions, and perceived barriers to physical activity in adult cancer survivors. *Support Care Cancer*; Nov 2018.
44. Midgley, A. W., Lowe, D., Levy, A. R., Mepani, V., Rogers, S. N.. Exercise program design considerations for head and neck cancer survivors. *Eur Arch Otorhinolaryngol*; Jan 2018.
45. Husebø, A. M., Dyrstad, S. M., Sørreide, J. A., Bru, E.. Predicting exercise adherence in cancer patients and survivors: a systematic review and meta-analysis of motivational and behavioural factors. *J Clin Nurs*; Jan 2013.
46. Arthur, A. E., Delk, A., Demark-Wahnefried, W., Christein, J. D., Contreras, C., Posey, J. A., 3rd, Vickers, S., Oster, R., Rogers, L. Q.. Pancreatic cancer survivors' preferences, barriers, and facilitators related to

physical activity and diet interventions. J Cancer Surviv; Dec 2016.

47. Catt, S., Sheward, J., Sheward, E., Harder, H.. Cancer survivors' experiences of a community-based cancer-specific exercise programme: results of an exploratory survey. Support Care Cancer; Sep 2018.

48. Kimball, B. C., Asiedu, G. B., Thompson, C. A.. Building a Healthy Body After Cancer: Young Adult Lymphoma Survivors' Perspectives on Exercise After Cancer Treatment. J Adolesc Young Adult Oncol; Apr 2018.

49. Milne, H. M., Guilfoyle, A., Gordon, S., Wallman, K. E., Courneya, K. S.. Personal accounts of exercise and quality of life from the perspective of breast cancer survivors. Qual Life Res; Nov 2007.

50. Romero, S. A. D., Brown, J. C., Bauml, J. M., Hay, J. L., Li, Q. S., Cohen, R. B., Mao, J. J.. Barriers to physical activity: a study of academic and community cancer survivors with pain. J Cancer Surviv; Dec 2018.

51. Weller, S., Oliffe, J. L., Campbell, K. L.. Factors associated with exercise preferences, barriers and facilitators of prostate cancer survivors. Eur J Cancer Care (Engl); Sep 2019.

## QUESITO 7

**Author(s):** MC

**Date:** 05/07/2019

**Question:** Attività fisica compared to nessuna attività fisica for pazienti in stadio I-III trattati radicalmente per neoplasia polmonaria, definiti lungoviventi

**Setting:**

**Bibliography:** Brazilian Journal of Physical Therapy 2017;21(1):58--68; Annals of Oncology 21: 608-614, 2010; Cancer Nurs. 2017 ; 40(1): 1-12

| Certainty assessment   |                   |                      |               |                      |                           |                      | N° of patients  |                         | Effect            |  | Certainty        | Importance |
|--|-------------------|----------------------|---------------|----------------------|---------------------------|----------------------|-----------------|-------------------------|-------------------|--|------------------|------------|
| N° of studies  | Study design      | Risk of bias         | Inconsistency | Indirectness         | Imprecision               | Other considerations | attività fisica | nessuna attività fisica | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI)                                |                  |            |
| Overall Survival - not measured  |                   |                      |               |                      |                           |                      |                 |                         |                   |  |                  |            |
| -  | -                 | -                    | -             | -                    | -                         | -                    | -               | -                       | -                 | -  | -                | IMPORTANTE |
| Disease-free Survival - not measured   |                   |                      |               |                      |                           |                      |                 |                         |                   |  |                  |            |
| -  | -                 | -                    | -             | -                    | -                         | -                    | -               | -                       | -                 | -  | -                | IMPORTANTE |
| Fatigue (follow up: range 6 weeks to 10 weeks; assessed with: Cavalheri 2017 (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy -Fatigue subscale [FACIT-Fatigue]); Oh 2010 and Hoffman 2017 (BORG scale); post mean difference between group)                                    |                   |                      |               |                      |                           |                      |                 |                         |                   |  |                  |            |
| 3 <sup>a</sup>   | randomised trials | serious <sup>b</sup> | not serious   | serious <sup>c</sup> | very serious <sup>d</sup> | none                 | 125             | 126                     | -                 | SMD 0.02 SD higher (0.2 lower to 0.29 higher)    | ⊕○○○<br>VERY LOW | CRITICO    |
| Tempo alla risoluzione della fatigue - not measured  |                   |                      |               |                      |                           |                      |                 |                         |                   |  |                  |            |
| -  | -                 | -                    | -             | -                    | -                         | -                    | -               | -                       | -                 | -  | -                | IMPORTANTE |
| Patient referred outcome (PRO) QoL (Global Health status) - zero is equivalent to maximum disability and a score of 100 is equivalent to no disability (follow up: 8 weeks; assessed with: SF-36 - General Health; pre-post mean difference between group; Scale from: 0 to 100) |                   |                      |               |                      |                           |                      |                 |                         |                   |  |                  |            |
| 1 <sup>e</sup>   | randomised trials | serious <sup>f</sup> | not serious   | serious <sup>g</sup> | very serious <sup>d</sup> | none                 | 9               | 8                       | -                 | MD 3 points lower (22 lower to 16 higher)        | ⊕○○○<br>VERY LOW | CRITICO    |
| Patient referred outcome (PRO) QoL (Global Health status) - zero is equivalent to no disability and a score of 144 is equivalent to maximum disability (follow up: 8 weeks; assessed with: FACT-L - Total score: mean difference pre-post between group; Scale from: 0 to 144)   |                   |                      |               |                      |                           |                      |                 |                         |                   |  |                  |            |
| 1 <sup>e</sup>   | randomised trials | serious <sup>f</sup> | not serious   | serious <sup>g</sup> | very serious <sup>d</sup> | none                 | 9               | 8                       | -                 | MD 12 points lower (29 lower to 5 higher)        | ⊕○○○<br>VERY LOW | CRITICAL   |
| Patient referred outcome (PRO) QoL (Global health status) (follow up: 8 weeks; assessed with: EORTC QLQ-C30 (Global health status); Scale from: 0 to 100)  |                   |                      |               |                      |                           |                      |                 |                         |                   |  |                  |            |
| 1 <sup>e</sup>   | randomised trials | serious <sup>f</sup> | not serious   | serious <sup>g</sup> | very serious <sup>d</sup> | none                 | 9               | 8                       | -                 | MD 3 points higher (20 lower to 27 higher)       | ⊕○○○<br>VERY LOW | CRITICAL   |
| Patient referred outcome (PRO) QoL (Global Health Status) (follow up: 10 weeks; assessed with: FACT-G (Total score); Scale from: 0 to 144)   |                   |                      |               |                      |                           |                      |                 |                         |                   |  |                  |            |
| 1 <sup>h</sup>   | randomised trials | serious <sup>i</sup> | not serious   | serious <sup>j</sup> | very serious <sup>d</sup> | none                 | 79              | 83                      | -                 | MD 0.28 points lower (5.58 lower to 5.02 higher) | ⊕○○○<br>VERY LOW | CRITICAL   |
| Patient referred outcome (PRO) percezione dello stato fisico   |                   |                      |               |                      |                           |                      |                 |                         |                   |  |                  |            |

|                                       |                   |                      |             |                      |                           |      |               |               |                           |   |                  |            |
|---------------------------------------|-------------------|----------------------|-------------|----------------------|---------------------------|------|---------------|---------------|---------------------------|---|------------------|------------|
| 3 <sup>a</sup>                        | randomised trials | serious <sup>b</sup> | not serious | serious <sup>c</sup> | very serious <sup>d</sup> | none | 125           | 126           | -                         | SMD 0.05 SD higher<br>(0.2 lower to 0.3 higher) | ⊕○○○<br>VERY LOW | CRITICO    |
| Eventi cardiovascolari - not measured |                   |                      |             |                      |                           |      |               |               |                           |   |                  |            |
| -                                     | -                 | -                    | -           | -                    | -                         | -    | -             | -             | -                         | -   | -                | CRITICO    |
| Crisi ipertensive - not measured      |                   |                      |             |                      |                           |      |               |               |                           |   |                  |            |
| -                                     | -                 | -                    | -           | -                    | -                         | -    | -             | -             | -                         | -   | -                | IMPORTANTE |
| Aderenza al programma                 |                   |                      |             |                      |                           |      |               |               |                           |   |                  |            |
| 2 <sup>a</sup>                        | randomised trials | serious <sup>b</sup> | not serious | serious <sup>c</sup> | very serious <sup>d</sup> | none | 38/46 (82.6%) | 38/43 (88.4%) | RR 0.92<br>(0.83 to 1.03) | 7 fewer per 100<br>(from 15 fewer to 3 more)    | ⊕○○○<br>VERY LOW | IMPORTANTE |

CI: Confidence interval; SMD: Standardised mean difference; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

## Explanations

- a. Oh 2010, Cavalheri 2017, Hoffman 2017  
 b. Cavalheri 2017 and Oh 2010 were at high risk of attrition bias: Missing patient data in both arms with reasons not given for Cavalheri and unbalanced lost to follow-up in the two arms for Oh.  
 c. A range of 8 to 10 weeks was considered as not adequate  
 d. Very low sample size  
 e. Cavalheri 2017  
 f. High risk of attrition bias: Missing patient data in both arms with reasons not given  
 g. A follow-up of 8 weeks was considered as not adequate  
 h. Oh 2010  
 i. High risk of attrition bias: unbalanced lost to follow-up between the two arms  
 j. A follow-up of 10 weeks was considered as not adequate  
 k. Cavalheri 2017, Hoffman 2017

## Q7 L' attività fisica (rispetto a nessuna attività fisica) deve essere consigliata ai pazienti in stadio I-III trattati radicalmente per carcinoma polmonare, definiti sopravvissuti?

POPOLAZIONE:

Pazienti trattati radicalmente per carcinoma polmonare (stadio I-III) definiti sopravvissuti

INTERVENTO:

Attività fisica

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| <b>CONFRONTO:</b>             | Nessuna attività fisica   |
| <b>ESITI PRINCIPALI:</b>      | Sopravvivenza (OS); tempo libero da malattia (DFS); tempo alla risoluzione della fatigue; outcomes riportati dai pazienti (Patient referred outcome –PRO-); qualità di vita (QoL, -Global Health status-) - zero è equivalente al massimo della disabilità mentre lo score 100 equivale a nessuna disabilità; outcomes di QoL riportati dai pazienti (PRO QoL -Global Health status-) - zero equivale a nessuna disabilità mentre 144 equivale alla massima disabilità; outcomes relative alla stato di salute riportati dai pazienti (PRO): eventi cardiovascolari; crisi ipertensive; aderenza ai programmi.              |
| <b>SETTING:</b>               | Pazienti ambulatoriali  |
| <b>PROSPETTIVA:</b>           | Popolazione   |
| <b>BACKGROUND:</b>            | Numerosi sono i dati che riportano la presenza di sintomi cluster nei pazienti lungoviventi dopo tumore polmonare quali stato depressivo, fatigue, dolore e disturbi del sonno i quali presentano un elevato impatto sulla qualità di vita. In particolare la fatigue viene riportata in percentuali che possono arrivare sino al 90% nei lungoviventi si tumore polmonare. E' noto in letteratura il ruolo dell'attività fisica sul miglioramento della fatigue e della qualità di vita nei pazienti con diverse neoplasie solide e su alcune patologie croniche, meno chiari i dati sui lungoviventi da tumore polmonare. |
| <b>CONFLITTI DI INTERESSE</b> | Nessun conflitto dichiarato   |

## VALUTAZIONE

| <b>Problema</b><br>Il problema è una priorità?   |  |  |
|--|--|--|
| GIUDIZI  | RICERCA DELLE PROVE  | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probabilmente no<br><input type="radio"/> Probabilmente si<br><input checked="" type="radio"/> Si<br><input type="radio"/> Varia<br><input type="radio"/> Non so | <p>La percentuale di sopravvissuti al carcinoma polmonare sta aumentando in tutto il mondo (Forman et al, 2013). I pazienti con carcinoma polmonare presentano frequentemente problemi psicologici, come ansia e depressione. I tassi di prevalenza di questi due sintomi nei sopravvissuti al carcinoma polmonare sono rispettivamente del 34% e del 33% (Hopwood e Stephens, 2000).</p> <p>Il carcinoma polmonare è una malattia altamente sintomatica, che coinvolge sintomi come dolore, affaticamento (<i>fatigue</i>), disturbi del sonno, dispnea, ipossia e secchezza delle fauci sia durante il periodo di trattamento che nella fase successiva di follow-up (Wang et al, 2010; Pan et al, 2012). Ansia, depressione e sintomi correlati al cancro potrebbero limitare la capacità funzionale e compromettere in modo importante la qualità della vita (QOL) nei sopravvissuti al cancro del polmone.</p> <p>L'esercizio fisico potrebbe migliorare questi sintomi. Tuttavia, in letteratura vi sono pochi studi che hanno esaminato gli effetti dei diversi tipi di attività fisica per il controllo di questi sintomi in questa popolazione di survivor. Questo quesito è attualmente poco chiaro.</p> | <p>Gli effetti positivi dell'attività fisica sono noti nella popolazione generale e in alcuni gruppi di sopravvissuti (ad es. Carcinoma mammario). Il ruolo dell'attività fisica nei sopravvissuti al carcinoma polmonare potrebbe identificare nuove strategie (stili di vita) per migliorare i cosiddetti sintomi <i>cluster</i> che spesso sono presenti in questa popolazione.</p> |

| Effetti desiderabili   |                     |   |
|--|---------------------|---|
| Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?   |                     |   |
| GIUDIZI  | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Irrilevanti</li> <li><input type="radio"/> Piccoli</li> <li><input type="radio"/> Moderati</li> <li><input type="radio"/> Grandi</li> <li><input type="radio"/> Variano</li> <li><input checked="" type="radio"/> Non so</li> </ul> | Nessuna prova.      | Spesso accade che sopravvissuti ad un cancro del polmone discutano con il proprio medico sul ruolo dell'attività fisica per il controllo di quei sintomi che spesso li affliggono tra i quali fatigue, dispnea e dolore che risultano essere di elevato impatto sulla loro qualità di vita. Il raggiungimento del controllo di tali sintomi attraverso l'attività fisica sono noti in diversi altri ambiti della salute e pertanto diventano desiderabili anche nel setting dei sopravvissuti ad un tumore polmonare. Tuttavia, ad oggi, non vi sono dati che dimostrino questi obiettivi in paziente trattati radicalmente per tumore del polmonare dopo 4-6 mesi dall'intervento. |
| Effetti indesiderabili   |                     |   |
| Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?   |                     |   |
| GIUDIZI  | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Grandi</li> <li><input type="radio"/> Moderati</li> <li><input type="radio"/> Piccoli</li> <li><input type="radio"/> Irrilevanti</li> <li><input type="radio"/> Variano</li> <li><input checked="" type="radio"/> Non so</li> </ul> | Nessuna prova       |   |

| Qualità delle prove   |                     |  |
|---|---------------------|--|
| Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?   |                     |  |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |
| <input type="radio"/> Molto bassa<br><input type="radio"/> Bassa<br><input type="radio"/> Moderata<br><input type="radio"/> Alta<br><input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso   | Nessuno studio.     | Sebbene ci siano innumerevoli studi sull'attività fisica, nessuno risponde alla domanda proposta |
| Valori  |                     |  |
| C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?   |                     |  |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |
| <input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità<br><input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità<br><input type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante<br><input checked="" type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante | Nessuno studio.     |  |

| Bilancio degli effetti   |   |   |
|--|---|---|
| Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?  |   |   |
| GIUDIZI  | RICERCA DELLE PROVE   | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> È in favore del confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto</li> <li><input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento</li> <li><input type="radio"/> È in favore dell'intervento</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input checked="" type="radio"/> Non lo so</li> </ul> | Nessuna studio è stata trovata a sostegno dell'intervento o del suo confronto |   |
| Risorse necessarie   |   |   |
| Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?  |   |   |
| GIUDIZI  | RICERCA DELLE PROVE   | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Costi elevati</li> <li><input type="radio"/> Costi moderati</li> <li><input type="radio"/> Costi e risparmi irrilevanti</li> <li><input type="radio"/> Risparmi moderati</li> <li><input type="radio"/> Risparmi elevati</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input checked="" type="radio"/> Non so</li> </ul>   | Nessuno studio.   | Non ci sono dati, tuttavia l'attività fisica può essere considerata una strategia a costo zero. |

| Qualità delle prove relative alle risorse necessarie  |                     |  |
|---|---------------------|--|
| Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?   |                     |  |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto bassa</li> <li><input type="radio"/> Bassa</li> <li><input type="radio"/> Moderata</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul>   | Nessuno studio.     |  |
| Costo-efficacia   |                     |  |
| L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?   |                     |  |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> È in favore del confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto</li> <li><input type="radio"/> Non è in favore né del confronto né dell'intervento</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento</li> <li><input type="radio"/> È in favore dell'intervento</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input checked="" type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul> | Nessuno studio.     |  |
| Equità  |                     |  |
| Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?   |                     |  |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Riduce l'equità</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessun impatto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità</li> <li><input type="radio"/> Migliora l'equità</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> </ul>  | Nessuna prova       | Non ci sono dati, tuttavia è probabile che non vi siano impatti sull'equità della salute. L'attività fisica può essere considerata una strategia a costo zero. |

|  |   |  |
|--|---|--|
| <input type="radio"/> Non so   |   |  |
| <b>Accettabilità</b><br>L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?  |   |  |
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE</b>  | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probabilmente no<br><input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì<br><input type="radio"/> Sì<br><input type="radio"/> Varia<br><input type="radio"/> Non so | <p>Nello studio di Hoffman 2017, l'accettabilità si riferisce all'opinione dei partecipanti ovvero su quanto per loro fosse accettabile l'intervento proposto durante lo studio. A tale fine è stato utilizzato un questionario alla fine della sesta settimana (post-intervento). Il questionario analizzava (come in altri studi) 15 items ed era stato sviluppato dal team di ricerca. Un punteggio di accettabilità medio di 4 (scala 0-6, 6= massima accettabilità) era definito come positivo. L'approccio " Wii walking" è stato definito confortevole, i pazienti riferivano di sentirsi a proprio agio con questa attrezzatura attraverso la quale riuscivano a creare un ambiente virtuale in cui loro stessi con amici ed animali domestici camminavano in una giornata di sole in una città di persone felici che continuavano ad incoraggiarli a continuare l'esercizio. Il programma prevedeva di iniziare con una camminata di 5 minuti al giorno per 5 giorni nella prima settimana. Successivamente la durata dell'esercizio prevedeva di aumentare di 5 minuti al giorno ogni settimana con l'obiettivo di raggiungere i 30 minuti di esercizio (Wii walking) alla sesta settimana.</p> <p>Sono stati arruolati 87 pazienti. L'età media dei partecipanti era di 67 anni (range: 32-89 anni); la maggior parte erano donne (56%) delle quali il 74% coniugate. Il 56% era in pensione (56%). La maggior parte erano bianchi (89%), 7% neri (n=5) e 4% indiani d'America/ nativi dell'Alaska (n = 3). L'istologia più frequente della neoplasia dopo trattamento chirurgico era l'adenocarcinoma (63%). La maggior parte della stadiazione del cancro post-chirurgico era lo stadio I (62%) e stadio II (21%), seguito da stadio III (11%) e stadio IV (3%); un altro 3% era indeterminato.</p> <p>I 37 partecipanti hanno assegnato un punteggio medio di 5,6 (SD, 0,49) (scala 0-6, 6 = massima accettabilità) per l'accettabilità dell'intervento trovandolo "piacevole", "comodo da esercitare a casa" e "facile da usare" superando l'obiettivo prefissato dagli autori di un punteggio medio di accettabilità positivo di 4. (Bassa certezza delle prove a causa di bias di rilevazione)</p> | <p>I dati di accettabilità non sono chiari. Nello studio di Hoffman 2017 la valutazione è stata eseguita dopo il "trattamento proposto". Tuttavia, la richiesta di informazioni sull'attività fisica e la necessità di migliorare il proprio stato di salute da parte dei sopravvissuti è ben nota. Pertanto, è "probabile" che i programmi di attività fisica siano ben accettati nei sopravvissuti al cancro del polmone</p> |
| <b>Fattibilità</b><br>È fattibile l'implementazione dell'intervento?   |   |  |
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE</b>  | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probabilmente no<br><input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì<br><input type="radio"/> Sì<br><input type="radio"/> Varia<br><input type="radio"/> Non so | <p>Nello studio di Hoffman 2017, la fattibilità è stata determinata analizzando i tassi di reclutamento e la loro conservazioni in associazione al monitoraggio degli eventi avversi. Il tasso di reclutamento è stato misurato come la percentuale dei soggetti ritenuti idonei dopo l'arruolamento.</p> <p>L'aderenza è stata misurata come la percentuale di partecipanti al programma di esercizi che ha aderito all'esercizio suggerito mentre l'aderenza settimanale è stata calcolata prendendo il numero di volte in cui è stato completato l'esercizio diviso per il numero totale di esercizi prescritti per la settimana. La "Retention" è stata misurata come la percentuale degli iscritti che hanno completato il programma dalla prima visita telefonica dopo l'intervento chirurgico alla raccolta dei dati finali alla sesta settimana. Gli eventi avversi sono stati registrati nel diario giornaliero e monitorati dall'infermiera e dal ricercatore principale. L'obiettivo degli</p>   | <p>Nello studio di Hoffman 2017, la fattibilità è stata positiva anche se in un contesto diverso rispetto alla nostra domanda. È possibile che ciò possa verificarsi anche nel contesto dei sopravvissuti al carcinoma polmonare anni dopo il trattamento.</p>   |

|  |   |  |
|--|---|--|
|  | <p>autori era dimostrare la fattibilità mediante la capacità di reclutare il 50% dei partecipanti ammissibili e mostrare aderenza e mantenimento dell'intervento con un tasso del 70%.</p> <p>I soggetti che hanno partecipato hanno riportato di sentirsi a proprio agio attraverso l'esercizio di Wii walking e di trovarlo confortevole poiché veniva creato un ambiente virtuale in cui i partecipanti vedevano se stessi, i propri amici ed animali domestici che camminavano in una giornata di sole in una città di persone felici che continuavano ad incoraggiarli all'esercizio. Il programma prevedeva di iniziare con una camminata di 5 minuti al giorno per 5 giorni nella prima settimana. Successivamente la durata dell'esercizio prevedeva di aumentare di 5 minuti al giorno ogni settimana con l'obiettivo di raggiungere i 30 minuti di esercizio alla sesta settimana.</p> <p>Sono stati arruolati 87 pazienti. L'età media dei partecipanti era di 67 anni (range: 32-89 anni); la maggior parte erano donne (56%) delle quali il 74% coniugate. Il 56% era in pensione (56%). La maggior parte erano bianchi (89%), 7% neri (n=5) e 4% indiani d'America/ nativi dell'Alaska (n = 3). L'istologia più frequente della neoplasia dopo trattamento chirurgico era l'adenocarcinoma (63%). La maggior parte della stadiazione del cancro post-chirurgica era lo stadio I (62%) e stadio II (21%), seguito da stadio III (11%) e stadio IV (3%); un altro 3% era indeterminato.</p> <p>Lo studio è stato completato da 72 partecipanti i quali sono stati reclutati da un ospedale del west Michigan e da due ospedali del Michigan centrale. Sebbene questa popolazione sia stata definita vulnerabile per la presenza in media di 8 comorbidità a persona, l'obiettivo del 70% di "retention" è stato raggiunto: il 97% dei partecipanti ha completato l'intervento. L'obiettivo del 70% di aderenza è stato superato, poiché i 37 partecipanti hanno aderito al loro esercizio prescritto ad un tasso del 93%. Relativamente alla sicurezza, non sono stati segnalati eventi avversi. (Bassa certezza delle prove a causa di bias di rilevazione).</p> |  |
|--|---|--|

## RIASSUNTO DEI GIUDIZI

|                        |             | GIUDIZI          |                  |             |  |               |           |
|------------------------|-------------|------------------|------------------|-------------|--|---------------|-----------|
| PROBLEMA               | NO          | Probabilmente no | Probabilmente si | Si          |  | Va<br>ri<br>a | Non<br>so |
| EFFETTI DESIDERABILI   | Irrilevanti | Piccoli          | Moderati         | Grandi      |  | Va<br>ri<br>a | Non<br>so |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grandi      | Moderati         | Piccoli          | Irrilevanti |  | Va<br>ri<br>a | Non<br>so |

| GIUDIZI   |                                     |   |   |  |                          |           |                        |
|---|-------------------------------------|---|---|--|--------------------------|-----------|------------------------|
| QUALITA' DELLE PROVE                                  | Molto bassa                         | Bassa   | Moderata  | Alta   |                          |           | Nessuno studio incluso |
| VALORI  | Importante incertezza o variabilità | Probabilmente importante e incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante e incertezza o variabilità | <b>Nessuna importante incertezza o variabilità</b> |                          |           |                        |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI                                | A favore del confronto              | Probabilmente a favore del confronto                | Non è favorevole né al confronto né all'intervento          | Probabilmente a favore dell'intervento             | A favore dell'intervento | Variabile | Non so                 |
| RISORSE NECESSARIE                                    | Costi elevate                       | Costi moderati                                      | Costi e risparmi irrilevanti                                | Risparmi moderati                                  | Grandi risparmi          | Variabile | Non so                 |
| QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE | Molto bassa                         | Bassa   | Moderata  | Alta   |                          |           | Nessuno studio incluso |

| GIUDIZI                |                        |                                      |  |  |                          |       |                        |
|------------------------|------------------------|--------------------------------------|--|--|--------------------------|-------|------------------------|
| <b>COSTO EFFICACIA</b> | A favore del confronto | Probabilmente a favore del confronto | Non è favorevole né al confronto né all'intervento | Probabilmente a favore dell'intervento | A favore dell'intervento | Varia | Nessuno studio incluso |
| <b>EQUITÀ</b>          | Riduce l'equità        | Probabilmente riduce l'equità        | <b>Probabilmente nessun impatto sull'equità</b>    | Probabilmente aumenta l'equità         | Aumenta l'equità         | Varia | Non so                 |
| <b>ACCETTABILITÀ</b>   | No                     | Probabilmente no                     | <b>Probabilmente si</b>                            | Si                                     |                          | Varia | Non so                 |
| <b>FATTIBILITÀ</b>     | No                     | Probabilmente no                     | <b>Probabilmente si</b>                            | Si                                     |                          | Varia | Non so                 |

### TIPO DI RACCOMANDAZIONE

|  |   |   |   |
|--|---|---|---|
| Raccomandazione forte contro l'intervento<br>○ | Raccomandazione condizionata contro l'intervento<br>○ | Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento<br><b>X</b> | Raccomandazione forte a favore dell'intervento<br>○ |
|--|---|---|---|

---

La raccomandazione è stata votata all'unanimità come **POSITIVA DEBOLE**

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

Nei pazienti trattati radicalmente per neoplasia polmonare (stadio I-III) e definiti lungoviventi, l'attività fisica (definita come lieve o moderata) può essere presa in considerazione in assenza di chiare evidenze sulla base di dati che possono derivare da altre patologie croniche polmonari e da altri setting di survivors. Per la definizione di attività fisica lieve o moderata fare riferimento al testo della Linea Guida (Cap. Attività Fisica).

### Priorità della ricerca

Sono necessari studi randomizzati.

## QUESITO 11

Dovrebbe il trattamento farmacologico sintomatico vs nessun trattamento essere utilizzato per pazienti con dolore neuropatico da polineuropatia indotta da chemioterapici

|                        |  |
|------------------------|--|
| POPULATION:            | pazienti con dolore neuropatico da polineuropatia indotta da chemioterapici  |
| INTERVENTION:          | il trattamento farmacologico sintomatico   |
| COMPARISON:            | nessun trattamento   |
| MAIN OUTCOMES:         | Riduzione dolore ; Riduzione neuropatia sensitiva; Riduzione neuropatia motoria ; Miglioramento qualità della vita; Miglioramento della depressione; Miglioramento dell'ansia; Eventi avversi; Overall mortality; Riduzione efficacia chemioterapia;   |
| SETTING:               | outpatients  |
| PERSPECTIVE:           | <b>POPOLAZIONE</b>   |
| BACKGROUND:            | I dolore neuropatico indotto dai farmaci chemioterapici rappresenta un effetto collaterale con importante impatto sulla qualità di vita sia nella fase di trattamento sia nell'ambito dei lungoviventi. Nonostante i nuovi traguardi terapeutici oncologici, questa tossicità insidiosa rappresenta ancora un bisogno insoddisfatto e con ridotte evidenze di letteratura. |
| CONFLICT OF INTERESTS: | Nessuno conflitto.   |

## VALUTAZIONE

| Problem   |  |                           |
|---|--|---------------------------|
| Is the problem a priority?  |  |                           |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA  | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input checked="" type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul> | <p>Il dolore neuropatico conseguente alla neurotossicità indotta dalla chemioterapia è un effetto collaterale grave e comune.. Circa il 30-40% dei pazienti trattati con agenti quali taxani, alcaloidi della vinca o derivati del platino svilupperà neurotossicità. Questo danno si presenta prevalentemente come una neuropatia assonale sensoriale con occasionali disfunzioni motorie che mostrano una notevole variabilità sintomatica: dalla lieve sensazione di formicolio sino ad un importante dolore neuropatico. La Neurotossicità ed i sintomi ad essi correlati possono portare ad esiti a lungo termine soprattutto nell'ambito dei lungoviventi con impatto negativo sulla qualità di vita. Ad oggi le opzioni terapeutiche sono ancora limitate e nebulose.</p>   |                           |
| Desirable Effects   |  |                           |
| How substantial are the desirable anticipated effects?  |  |                           |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA  | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Trivial</li> <li><input checked="" type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>    | <p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 72 records.</p> <p>Sono stati acquisiti 16 records in full-text, di cui 7 esclusi poichè non aderenti al PICO, 4 esclusi per dati non estraibili. Sono stati inclusi 5 studi.</p> <p>Lo studio di Barton et al ha arruolato 150 pazienti con dolore neuropatico da chemioterapia, 75 randomizzati a intervento con gel a base di baclofene, amitriptilina e ketamina, e 75 radnomizzati a placebo.</p> <p>Lo studio di Farschian et al. ha arruolato 156 pazienti con dolore neuropatico da chemioterapia, 52 randomizzati a intervento con duloxetina, 52 randomizzati a intervento con venlafaxina e 52 a placebo.</p> <p>Per questo studio le analisi sono state eseguite estraendo i dati del braccio di duloxetina, come intervento, poichè il medesimo trattamento è stato valutato anche</p> |                           |

in altri studi.

Lo studio di Gewandtedr et al. ha arruolato 462 pazienti, con dolore neuropatico da chemioterapia. Di questi, 229 sono stati randomizzati a intervento con crema a base di ketamina e amitriptilina e 233 a placebo.

Lo studio di Kautio et al. ha arruolato 33 pazienti con dolore neuropatico da chemioterapia. Di questi, 17 sono stati randomizzati a intervento con amitriptilina e 16 a placebo.

Lo studio di Rao et al. ha arruolato 125 pazienti con dolore neuropatico da chemioterapia. Di questi, 63 sono stati randomizzati a intervento con Lamotrigina e 62 a placebo.

| Esiti  | Effetto assoluto anticipato* (95% CI)                |   | Effetto relativo (95% CI) | N° dei partecipanti (studi)    | Certeza delle prove (GRADE)  | Commenti  |
|--|--|---|---------------------------|--------------------------------|------------------------------|---|
|  | Rischio con nessun trattamento                       | Rischio con il trattamento farmacologico sintomatico        |                           |                                |                              |   |
| Riduzione dolore follow up: intervallo 4 settimane a 10 settimane              | La media riduzione dolore era <b>0</b>               | SMD <b>0.76 inferiore</b> (2.21 inferiore a 0.7 maggiore)   | -                         | 685 (4 RCT) <sup>1,2,3,4</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b</sup> | Il trattamento farmacologico sintomatico potrebbe non avere effetto sulla riduzione del dolore rispetto a nessun trattamento.                 |
| Riduzione neuropatia sensitiva follow up: intervallo 4 settimane a 6 settimane | La media riduzione neuropatia sensitiva era <b>0</b> | SMD <b>0.93 inferiore</b> (2.61 inferiore a 0.75 maggiore)  | -                         | 702 (3 RCT) <sup>3,4,5</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b</sup> | Il trattamento farmacologico sintomatico potrebbe non avere effetto sulla riduzione della neuropatia sensitiva rispetto a nessun trattamento. |
| Riduzione neuropatia motoria follow up: mediana 4 settimane                    | La media riduzione neuropatia motoria era <b>0</b>   | SMD <b>2.52 inferiore</b> (3.05 inferiore a 1.99 inferiore) | -                         | 225 (2 RCT) <sup>4,5</sup>     | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>c</sup>   | Il trattamento farmacologico sintomatico potrebbe ridurre la neuropatia motoria rispetto a nessun trattamento.                                |
| Miglioramento qualità della vita - non riportato                               | -  | -   | -                         | -                              | -                            |   |
| Miglioramento della depressione - non  | -  | -   | -                         | -                              | -                            |   |

|  |   |   |   |   |   |  |
|--|---|---|---|---|---|--|
| riportato                                |   |   |   |   |   |  |
| Miglioramento dell'ansia - non riportato | - | - | - | - | - |  |

1. Rao, R. D., Flynn, P. J., Sloan, J. A., Wong, G. Y., Novotny, P., Johnson, D. B., Gross, H. M., Renno, S. I., Nashawaty, M., Loprinzi, C. L.. Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3. *Cancer*; Jun 15 2008.

2. Kautio, A. L., Haanpää, M., Saarto, T., Kalso, E.. Amitriptyline in the treatment of chemotherapy-induced neuropathic symptoms. *J Pain Symptom Manage*; Jan 2008.

3. Gewandter, J. S., Mohile, S. G., Heckler, C. E., Ryan, J. L., Kirshner, J. J., Flynn, P. J., Hopkins, J. O., Morrow, G. R.. A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study of 462 cancer survivors. *Support Care Cancer*; Jul 2014.

4. Farshchian, N., Alavi, A., Heydarheydari, S., Moradian, N.. Comparative study of the effects of venlafaxine and duloxetine on chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Cancer Chemother Pharmacol*; Nov 2018.

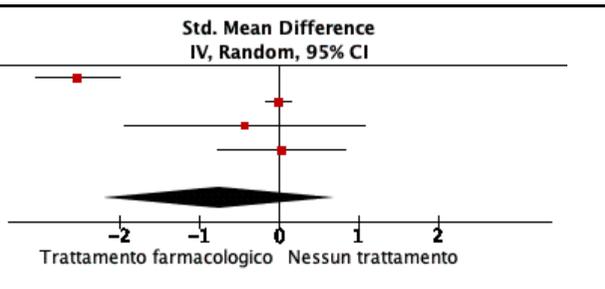
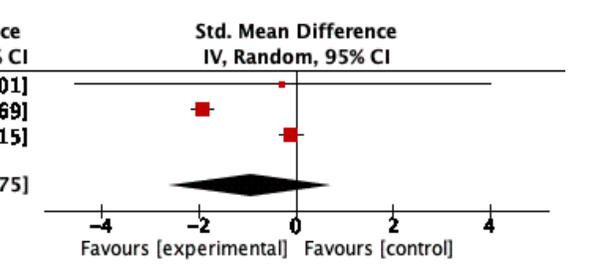
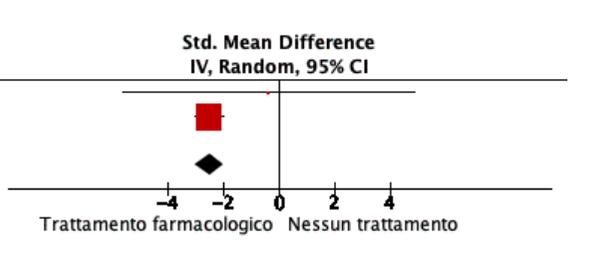
5. Barton, D. L., Wos, E. J., Qin, R., Mattar, B. I., Green, N. B., Lanier, K. S., Bearden, J. D.,3rd, Kugler, J. W., Hoff, K. L., Reddy, P. S., Rowland, K. M., Jr., Riepl, M., Christensen, B., Loprinzi, C. L.. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. *Support Care Cancer*; Jun 2011.

a. La certezza delle prove non è stata abbassata per alta eterogeneità tra gli studi, poichè la stessa è dovuta prevalentemente allo studio di Farschian et al. che ha utilizzato variabili dicotomiche, rispetto agli altri studi in cui le variabili erano continue.

b. La certezza delle prove è stata abbassata per intervallo di confidenza molto ampio, con alta variabilità dell'effetto (da molto positivo a molto negativo)

c. La certezza delle prove è stata abbassata per bassa numerosità del campione e non adeguato numero di eventi.

Riduzione del dolore

|  | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>Std. Mean Difference</th> <th>SE</th> <th>Weight</th> <th>Std. Mean Difference<br/>IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Farschlan 2018</td> <td>-2.54</td> <td>0.27</td> <td>26.4%</td> <td>-2.54 [-3.07, -2.01]</td> </tr> <tr> <td>Gewandter 2014</td> <td>-0.01</td> <td>0.08</td> <td>27.3%</td> <td>-0.01 [-0.17, 0.15]</td> </tr> <tr> <td>Kautio 2008</td> <td>-0.43</td> <td>0.77</td> <td>21.1%</td> <td>-0.43 [-1.94, 1.08]</td> </tr> <tr> <td>Rao 2008</td> <td>0.03</td> <td>0.41</td> <td>25.2%</td> <td>0.03 [-0.77, 0.83]</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>-0.76 [-2.21, 0.70]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 2.01; Chi<sup>2</sup> = 81.14, df = 3 (P &lt; 0.00001); I<sup>2</sup> = 96%</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Test for overall effect: Z = 1.02 (P = 0.31)</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Miglioramento neuropatia sensitiva</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>Std. Mean Difference</th> <th>SE</th> <th>Weight</th> <th>Std. Mean Difference<br/>IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Barton 2012</td> <td>-0.28</td> <td>2.19</td> <td>11.4%</td> <td>-0.28 [-4.57, 4.01]</td> </tr> <tr> <td>Farschlan 2018</td> <td>-1.93</td> <td>0.12</td> <td>44.3%</td> <td>-1.93 [-2.17, -1.69]</td> </tr> <tr> <td>Gewandter 2014</td> <td>-0.1</td> <td>0.13</td> <td>44.3%</td> <td>-0.10 [-0.35, 0.15]</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>-0.93 [-2.61, 0.75]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 1.64; Chi<sup>2</sup> = 107.13, df = 2 (P &lt; 0.00001); I<sup>2</sup> = 98%</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Test for overall effect: Z = 1.09 (P = 0.28)</b></td> </tr> </tbody> </table> <p>Miglioramento neuropatia motoria</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Study or Subgroup</th> <th>Std. Mean Difference</th> <th>SE</th> <th>Weight</th> <th>Std. Mean Difference<br/>IV, Random, 95% CI</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Barton 2012</td> <td>-0.38</td> <td>2.7</td> <td>1.0%</td> <td>-0.38 [-5.67, 4.91]</td> </tr> <tr> <td>Farschlan 2018</td> <td>-2.54</td> <td>0.27</td> <td>99.0%</td> <td>-2.54 [-3.07, -2.01]</td> </tr> <tr> <td><b>Total (95% CI)</b></td> <td></td> <td></td> <td><b>100.0%</b></td> <td><b>-2.52 [-3.05, -1.99]</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.63, df = 1 (P = 0.43); I<sup>2</sup> = 0%</b></td> </tr> <tr> <td colspan="5"><b>Test for overall effect: Z = 9.37 (P &lt; 0.00001)</b></td> </tr> </tbody> </table> | Study or Subgroup | Std. Mean Difference | SE   | Weight | Std. Mean Difference<br>IV, Random, 95% CI | Farschlan 2018 | -2.54 | 0.27 | 26.4% | -2.54 [-3.07, -2.01] | Gewandter 2014 | -0.01 | 0.08 | 27.3% | -0.01 [-0.17, 0.15] | Kautio 2008 | -0.43 | 0.77 | 21.1% | -0.43 [-1.94, 1.08] | Rao 2008 | 0.03 | 0.41 | 25.2% | 0.03 [-0.77, 0.83] | <b>Total (95% CI)</b> |  |  | <b>100.0%</b> | <b>-0.76 [-2.21, 0.70]</b> | <b>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 2.01; Chi<sup>2</sup> = 81.14, df = 3 (P &lt; 0.00001); I<sup>2</sup> = 96%</b> |  |  |  |  | <b>Test for overall effect: Z = 1.02 (P = 0.31)</b> |  |  |  |  | Study or Subgroup | Std. Mean Difference | SE | Weight | Std. Mean Difference<br>IV, Random, 95% CI | Barton 2012 | -0.28 | 2.19 | 11.4% | -0.28 [-4.57, 4.01] | Farschlan 2018 | -1.93 | 0.12 | 44.3% | -1.93 [-2.17, -1.69] | Gewandter 2014 | -0.1 | 0.13 | 44.3% | -0.10 [-0.35, 0.15] | <b>Total (95% CI)</b> |  |  | <b>100.0%</b> | <b>-0.93 [-2.61, 0.75]</b> | <b>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 1.64; Chi<sup>2</sup> = 107.13, df = 2 (P &lt; 0.00001); I<sup>2</sup> = 98%</b> |  |  |  |  | <b>Test for overall effect: Z = 1.09 (P = 0.28)</b> |  |  |  |  | Study or Subgroup | Std. Mean Difference | SE | Weight | Std. Mean Difference<br>IV, Random, 95% CI | Barton 2012 | -0.38 | 2.7 | 1.0% | -0.38 [-5.67, 4.91] | Farschlan 2018 | -2.54 | 0.27 | 99.0% | -2.54 [-3.07, -2.01] | <b>Total (95% CI)</b> |  |  | <b>100.0%</b> | <b>-2.52 [-3.05, -1.99]</b> | <b>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.63, df = 1 (P = 0.43); I<sup>2</sup> = 0%</b> |  |  |  |  | <b>Test for overall effect: Z = 9.37 (P &lt; 0.00001)</b> |  |  |  |  |  <p>Std. Mean Difference<br/>IV, Random, 95% CI</p> <p>Trattamento farmacologico Nessun trattamento</p>  <p>Std. Mean Difference<br/>IV, Random, 95% CI</p> <p>Favours [experimental] Favours [control]</p>  <p>Std. Mean Difference<br/>IV, Random, 95% CI</p> <p>Trattamento farmacologico Nessun trattamento</p> |  |
|--|--|-------------------|----------------------|--|--------|--|----------------|-------|------|-------|----------------------|----------------|-------|------|-------|---------------------|-------------|-------|------|-------|---------------------|----------|------|------|-------|--------------------|-----------------------|--|--|---------------|----------------------------|---|--|--|--|--|---|--|--|--|--|-------------------|----------------------|----|--------|--|-------------|-------|------|-------|---------------------|----------------|-------|------|-------|----------------------|----------------|------|------|-------|---------------------|-----------------------|--|--|---------------|----------------------------|--|--|--|--|--|---|--|--|--|--|-------------------|----------------------|----|--------|--|-------------|-------|-----|------|---------------------|----------------|-------|------|-------|----------------------|-----------------------|--|--|---------------|-----------------------------|---|--|--|--|--|---|--|--|--|--|---|--|
| Study or Subgroup  | Std. Mean Difference   | SE                | Weight               | Std. Mean Difference<br>IV, Random, 95% CI |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| Farschlan 2018   | -2.54  | 0.27              | 26.4%                | -2.54 [-3.07, -2.01]                       |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| Gewandter 2014   | -0.01  | 0.08              | 27.3%                | -0.01 [-0.17, 0.15]                        |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| Kautio 2008  | -0.43  | 0.77              | 21.1%                | -0.43 [-1.94, 1.08]                        |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| Rao 2008   | 0.03   | 0.41              | 25.2%                | 0.03 [-0.77, 0.83]                         |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| <b>Total (95% CI)</b>  |  |                   | <b>100.0%</b>        | <b>-0.76 [-2.21, 0.70]</b>                 |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| <b>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 2.01; Chi<sup>2</sup> = 81.14, df = 3 (P &lt; 0.00001); I<sup>2</sup> = 96%</b>  |  |                   |                      |  |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| <b>Test for overall effect: Z = 1.02 (P = 0.31)</b>  |  |                   |                      |  |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| Study or Subgroup  | Std. Mean Difference   | SE                | Weight               | Std. Mean Difference<br>IV, Random, 95% CI |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| Barton 2012  | -0.28  | 2.19              | 11.4%                | -0.28 [-4.57, 4.01]                        |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| Farschlan 2018   | -1.93  | 0.12              | 44.3%                | -1.93 [-2.17, -1.69]                       |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| Gewandter 2014   | -0.1   | 0.13              | 44.3%                | -0.10 [-0.35, 0.15]                        |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| <b>Total (95% CI)</b>  |  |                   | <b>100.0%</b>        | <b>-0.93 [-2.61, 0.75]</b>                 |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| <b>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 1.64; Chi<sup>2</sup> = 107.13, df = 2 (P &lt; 0.00001); I<sup>2</sup> = 98%</b> |  |                   |                      |  |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| <b>Test for overall effect: Z = 1.09 (P = 0.28)</b>  |  |                   |                      |  |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| Study or Subgroup  | Std. Mean Difference   | SE                | Weight               | Std. Mean Difference<br>IV, Random, 95% CI |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| Barton 2012  | -0.38  | 2.7               | 1.0%                 | -0.38 [-5.67, 4.91]                        |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| Farschlan 2018   | -2.54  | 0.27              | 99.0%                | -2.54 [-3.07, -2.01]                       |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| <b>Total (95% CI)</b>  |  |                   | <b>100.0%</b>        | <b>-2.52 [-3.05, -1.99]</b>                |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| <b>Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; Chi<sup>2</sup> = 0.63, df = 1 (P = 0.43); I<sup>2</sup> = 0%</b>          |  |                   |                      |  |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |
| <b>Test for overall effect: Z = 9.37 (P &lt; 0.00001)</b>  |  |                   |                      |  |        |  |                |       |      |       |                      |                |       |      |       |                     |             |       |      |       |                     |          |      |      |       |                    |                       |  |  |               |                            |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |      |       |                     |                |       |      |       |                      |                |      |      |       |                     |                       |  |  |               |                            |  |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                   |                      |    |        |  |             |       |     |      |                     |                |       |      |       |                      |                       |  |  |               |                             |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |   |  |

## Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA  | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |                                       |                             |                            |                             |                             |          |                                |  |   |   |  |   |                          |                            |  |                                   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |   |   |  |  |
|---|--|--|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|----------|--------------------------------|--|---|---|--|---|--------------------------|----------------------------|--|-----------------------------------|---|---|---|---|---|--|---|---|---|---|---|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>● Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul> | <p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a febbraio 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 72 records.</p> <p>Sono stati acquisiti 16 records in full-text, di cui 7 esclusi poichè non aderenti al PICO, 4 esclusi per dati non estraibili. Sono stati inclusi 5 studi.</p> <p>Lo studio di Barton et al ha arruolato 150 pazienti con dolore neuropatico da chemioterapia, 75 randomizzati a intervento con gel a base di baclofene, amitriptilina e ketamina, e 75 radnomizzati a placebo.</p> <p>Lo studio di Farschian et al. ha arruolato 156 pazienti con dolore neuropatico da chemioterapia, 52 randomizzati a intervento con duloxetine, 52 randomizzati a intervento con venlafaxina e 52 a placebo.</p> <p>Per questo studio le analisi sono state eseguite estraendo i dati del braccio di duloxetine, come intervento, poichè il medesimo trattamento è stato valutato anche in altri studi.</p> <p>Lo studio di Gewandtedr et al. ha arruolato 462 pazienti, con dolore neuropatico da chemioterapia. Di questi, 229 sono stati randomizzati a intervento con crema a base di ketamina e amitriptilina e 233 a placebo.</p> <p>Lo studio di Kautio et al. ha arruolato 33 pazienti con dolore neuropatico da chemioterapia. Di questi, 17 sono stati randomizzati a intervento con amitriptilina e 16 a placebo.</p> <p>Lo studio di Rao et al. ha arruolato 125 pazienti con dolore neuropatico da chemioterapia. Di questi, 63 sono stati randomizzati a intervento con Lamotrigina e 62 a placebo.</p> <table border="1" data-bbox="398 884 1762 1375"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con nessun trattamento</th> <th>Rischio con il trattamento farmacologico sintomatico</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Eventi avversi follow up: intervallo 4 settimane a 10 settimane</td> <td>Lo studio di Barton et al. ha registrato 5 casi di confusione nel gruppo di intervento, rispetto a 3 casi nel gruppo di controllo; 2 casi di riduzione della coscienza in entrambi i bracci; 16 casi di rash cutaneo nel gruppo di intervento rispetto a 10 casi nel gruppo di controllo; 17 casi di xerostomia nel gruppo di intervento rispetto a 22 nel gruppo di controllo.</td> <td>Lo studio di Gewandter et al. ha registrato 18 casi di eventi avversi neurologici nel gruppo di intervento e 13 nel gruppo di controllo.</td> <td>-</td> <td>(3 RCT)<sup>1,2,3</sup></td> <td>⊕⊕○○<br/>BASSA<sup>a</sup></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Overall mortality - non riportato</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Riduzione efficacia chemioterapia - non</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | Esiti  | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) |                             | Effetto relativo (95% CI)  | N° dei partecipanti (studi) | Certeza delle prove (GRADE) | Commenti | Rischio con nessun trattamento | Rischio con il trattamento farmacologico sintomatico | Eventi avversi follow up: intervallo 4 settimane a 10 settimane | Lo studio di Barton et al. ha registrato 5 casi di confusione nel gruppo di intervento, rispetto a 3 casi nel gruppo di controllo; 2 casi di riduzione della coscienza in entrambi i bracci; 16 casi di rash cutaneo nel gruppo di intervento rispetto a 10 casi nel gruppo di controllo; 17 casi di xerostomia nel gruppo di intervento rispetto a 22 nel gruppo di controllo. | Lo studio di Gewandter et al. ha registrato 18 casi di eventi avversi neurologici nel gruppo di intervento e 13 nel gruppo di controllo. | - | (3 RCT) <sup>1,2,3</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a</sup> |  | Overall mortality - non riportato | - | - | - | - | - |  | Riduzione efficacia chemioterapia - non | - | - | - | - | - |  |  |
| Esiti   | Effetto assoluto anticipato* (95% CI)  |  | Effetto relativo (95% CI)             | N° dei partecipanti (studi) |                            |                             |                             |          | Certeza delle prove (GRADE)    | Commenti   |   |   |  |   |                          |                            |  |                                   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |   |   |  |  |
|   | Rischio con nessun trattamento   | Rischio con il trattamento farmacologico sintomatico   |                                       |                             |                            |                             |                             |          |                                |  |   |   |  |   |                          |                            |  |                                   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |   |   |  |  |
| Eventi avversi follow up: intervallo 4 settimane a 10 settimane   | Lo studio di Barton et al. ha registrato 5 casi di confusione nel gruppo di intervento, rispetto a 3 casi nel gruppo di controllo; 2 casi di riduzione della coscienza in entrambi i bracci; 16 casi di rash cutaneo nel gruppo di intervento rispetto a 10 casi nel gruppo di controllo; 17 casi di xerostomia nel gruppo di intervento rispetto a 22 nel gruppo di controllo.  | Lo studio di Gewandter et al. ha registrato 18 casi di eventi avversi neurologici nel gruppo di intervento e 13 nel gruppo di controllo. | -                                     | (3 RCT) <sup>1,2,3</sup>    | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a</sup> |                             |                             |          |                                |  |   |   |  |   |                          |                            |  |                                   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |   |   |  |  |
| Overall mortality - non riportato   | -  | -  | -                                     | -                           | -                          |                             |                             |          |                                |  |   |   |  |   |                          |                            |  |                                   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |   |   |  |  |
| Riduzione efficacia chemioterapia - non   | -  | -  | -                                     | -                           | -                          |                             |                             |          |                                |  |   |   |  |   |                          |                            |  |                                   |   |   |   |   |   |  |   |   |   |   |   |   |  |  |

|  |   |   |  |  |  |  |  |  |  |
|--|---|---|--|--|--|--|--|--|--|
|  | <table border="1" data-bbox="389 274 1771 335"> <tr> <td data-bbox="389 274 591 335">riportato</td> <td data-bbox="591 274 869 335"></td> <td data-bbox="869 274 1263 335"></td> <td data-bbox="1263 274 1361 335"></td> <td data-bbox="1361 274 1500 335"></td> <td data-bbox="1500 274 1641 335"></td> <td data-bbox="1641 274 1771 335"></td> </tr> </table> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Rao, R. D., Flynn, P. J., Sloan, J. A., Wong, G. Y., Novotny, P., Johnson, D. B., Gross, H. M., Renno, S. I., Nashawaty, M., Loprinzi, C. L.. Efficacy of lamotrigine in the management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled trial, N01C3. Cancer; Jun 15 2008.</li> <li>2. Gewandter, J. S., Mohile, S. G., Heckler, C. E., Ryan, J. L., Kirshner, J. J., Flynn, P. J., Hopkins, J. O., Morrow, G. R.. A phase III randomized, placebo-controlled study of topical amitriptyline and ketamine for chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): a University of Rochester CCOP study of 462 cancer survivors. Support Care Cancer; Jul 2014.</li> <li>3. Barton, D. L., Wos, E. J., Qin, R., Mattar, B. I., Green, N. B., Lanier, K. S., Bearden, J. D.,3rd, Kugler, J. W., Hoff, K. L., Reddy, P. S., Rowland, K. M., Jr., Riepl, M., Christensen, B., Loprinzi, C. L.. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. Support Care Cancer; Jun 2011.</li> </ol> <p>a. La certezza delle prove è stata abbassata per bassa numerosità del campione e non adeguato numero di eventi.</p> | riportato                               |  |  |  |  |  |  |  |
| riportato  |   |   |  |  |  |  |  |  |  |
| <h3>Certainty of evidence</h3> <p>What is the overall certainty of the evidence of effects?</p>  |   |   |  |  |  |  |  |  |  |
| <p><b>GIUDIZI</b></p>  | <p><b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b></p>   | <p><b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b></p> |  |  |  |  |  |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Very low</li> <li>● Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul> | <p>La certezza delle prove è stata giudicata complessivamente BASSA per imprecisione.</p>   |   |  |  |  |  |  |  |  |

| Values   |   |  |
|--|---|--|
| Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?  |   |  |
| GIUDIZI  | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA   | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> <li>● Possibly important uncertainty or variability</li> <li>○ Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>   | <p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a maggio 2021. Sono stati reperiti 11 records, nessuno dei quali ha valutato valori e preferenze.</p>   | <p>I limiti metodologici degli studi disponibili non consentono attualmente una chiara definizione degli strumenti ottimali di misurazione degli outcome. In particolare il ruolo di misure patient based (PROMs) e physician-based e la loro integrazione è ancora da definire.</p> |
| Balance of effects   |   |  |
| Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?   |   |  |
| GIUDIZI  | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA   | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>○ Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>● Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul> | <p>Il trattamento farmacologico sintomatico potrebbe non avere effetto sulla riduzione del dolore e sulla riduzione della neuropatia sensitiva rispetto a nessun trattamento.</p> <p>Il trattamento farmacologico sintomatico potrebbe ridurre la neuropatia motoria rispetto a nessun trattamento.</p> <p>Per gli eventi avversi vedi tabella di evidenza.</p> |  |

| Equity  |  |   |
|---|--|---|
| What would be the impact on health equity?  |  |   |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA  | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul> | E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a maggio 2021. Sono stati reperiti 11 records, nessuno dei quali ha valutato l'equità.        | Il panel ritiene che l'intervento non crei disparità all'interno della popolazione  |
| Acceptability   |  |   |
| Is the intervention acceptable to key stakeholders?   |  |   |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA  | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>   | E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a maggio 2021. Sono stati reperiti 11 records, nessuno dei quali ha valutato l'accettabilità. | Nonostante non vi siano dati di letteratura a riguardo, il panel ha ritenuto che probabilmente un intervento che migliori la qualità di vita sia ben accettato. |
| Feasibility   |  |   |
| Is the intervention feasible to implement?  |  |   |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA  | CONSIDERAZIONI  |

|   |   | AGGIUNTIVE   |
|---|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probably no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul> | E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a maggio 2021. Sono stati reperiti 11 records, nessuno dei quali ha valutato la fattibilità. | Nonostante non vi siano dati di letteratura a riguardo, il panel ha ritenuto che un approccio terapeutico sul dolore neuropatico sia fattibile poiché risulta necessario un miglioramento del trattamento su un sintomo così impattante sulla qualità di vita. |

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

|                            | GIUDIZI |                 |                  |            |  |                |                       |
|----------------------------|---------|-----------------|------------------|------------|--|----------------|-----------------------|
| PROBLEM                    | No      | Probabl<br>y no | Probabl<br>y yes | <b>Yes</b> |  | Va<br>rie<br>s | Don'<br>t<br>kno<br>w |
| DESIRABLE<br>EFFECTS       | Trivial | <b>Small</b>    | Moderate         | Large      |  | Va<br>rie<br>s | Don'<br>t<br>kno<br>w |
| UNDESIRA<br>BLE<br>EFFECTS | Large   | Moderate        | <b>Small</b>     | Trivial    |  | Va<br>rie<br>s | Don'<br>t<br>kno<br>w |



|                              |   |   |   |  |                                |               |                            |
|------------------------------|---|---|---|--|--------------------------------|---------------|----------------------------|
| <p>CERTAINTY OF EVIDENCE</p> | <p>Very low</p>                             | <p><b>Low</b></p>   | <p>Moderate</p>   | <p>High</p>                                    |                                |               | <p>No included studies</p> |
| <p>VALUES</p>                | <p>Important uncertainty or variability</p> | <p><b>Possibly important uncertainty or variability</b></p> | <p>Probably no important uncertainty or variability</p>         | <p>No important uncertainty or variability</p> |                                |               |                            |
| <p>BALANCE OF EFFECTS</p>    | <p>Favors the comparison</p>                | <p>Probably favors the comparison</p>                       | <p>Does not favor either the intervention or the comparison</p> | <p><b>Probably favors the intervention</b></p> | <p>Favors the intervention</p> | <p>Varies</p> | <p>Don't know</p>          |
| <p>EQUITY</p>                | <p>Reduced</p>                              | <p>Probably reduced</p>                                     | <p><b>Probably no impact</b></p>                                | <p>Probably increased</p>                      | <p>Increased</p>               | <p>Varies</p> | <p>Don't know</p>          |



|               |    |             |                     |     |  |        |            |
|---------------|----|-------------|---------------------|-----|--|--------|------------|
| ACCEPTABILITY | No | Probably no | <b>Probably yes</b> | Yes |  | Varies | Don't know |
| FEASIBILITY   | No | Probably no | <b>Probably yes</b> | Yes |  | Varies | Don't know |

**TIPO DI RACCOMANDAZIONE**

|   |  |   |   |   |
|---|--|---|---|---|
| Strong recommendation against the intervention<br><br><input type="radio"/> | Conditional recommendation against the intervention<br><br><input type="radio"/> | Conditional recommendation for either the intervention or the comparison<br><br><input type="radio"/> | Conditional recommendation for the intervention<br><br><input checked="" type="radio"/> | Strong recommendation for the intervention<br><br><input type="radio"/> |
|---|--|---|---|---|

**CONCLUSIONI**

Recommendation

---

Nei pazienti con dolore neuropatico da polineuropatia indotta da chemioterapici il trattamento farmacologico sintomatico può essere preso in considerazione.

### Research priorities

Sono necessari nuovi studi randomizzato per definire il ruolo del trattamento farmacologico sintomatico vs nessun trattamento per i pazienti con dolore neuropatico da polineuropatia indotta da chemioterapici.



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



**Q1: Nei pazienti lungo viventi con CRF di intensità lieve moderata è consigliabile l'utilizzo di terapie cognitive comportamentali?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a febbraio 2020)**

((((((((((("Neoplasms"[Mesh])) OR (cancer[Title/Abstract] OR tumor\*[Title/Abstract] OR tumour\*[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma[Title/Abstract] OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplas\*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract] OR choriocarcinoma\*[Title/Abstract] OR leukemia\*[Title/Abstract] OR leukaemia\*[Title/Abstract] OR metastat\*[Title/Abstract] OR sarcoma\*[Title/Abstract] OR teratoma\*[Title/Abstract]))) AND (((("Cancer Survivors"[Mesh])) OR ("Cancer Survivor"[Title/Abstract] OR "Cancer Survivors" [Title/Abstract] OR survivor\*[Title/Abstract] OR "Long-Term Cancer Survivors"[Title/Abstract] OR "Long Term Cancer Survivors"[Title/Abstract] OR "Long-Term Cancer Survivor"[Title/Abstract] OR "Survivor, Long-Term Cancer"[Title/Abstract]))) AND ((("Cognitive Behavioral Therapy"[Mesh]) OR "cognitive behaviour therapy"[Title/Abstract] OR "cognitive behavioural therapies"[Title/Abstract] OR "cognitive behaviour treatment"[Title/Abstract] OR "cognitive behavioural treatment"[Title/Abstract] OR "cognitive behaviour therapies"[Title/Abstract] OR "cognitive behaviour treatments"[Title/Abstract]))) AND (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))

**Records: 209**

**Embase (Embase.com) (1974 a febbraio 2020)**

#1 'neoplasm'/exp/mj  
 #2 cancer OR tumor\* OR tumour\* OR carcinoma OR adenoma OR adenocarcinoma OR polyp OR neoplas\* OR 'malignant neoplasms' OR 'benign neoplasms' OR 'metastatic cancer' OR choriocarcinoma\* OR leukemia\* OR leukaemia\* OR metastat\* OR sarcoma\* OR teratoma\*:ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'cancer survivor'/exp/mj  
 #5 'cancer survivor' OR 'cancer survivors' OR survivor\* OR 'long-term cancer survivors' OR 'long term cancer survivors' OR 'long-term cancer survivor' OR 'survivor, long-term cancer':ti,ab  
 #6 #4 OR #5  
 #7 'cognitive behavioral therapy'/exp/mj  
 #8 'cognitive-behavioral therapy' OR 'cognitive behavioral therapy' OR 'behavioral therapies, cognitive' OR 'behavioral therapy, cognitive' OR 'cognitive behavioral therapies' OR 'therapies, cognitive behavioral' OR 'therapy, cognitive behavioral' OR 'therapy, cognitive behavior' OR 'cognitive behavior therapy' OR 'cognitive therapy' OR 'behavior therapy, cognitive' OR 'behavior therapies, cognitive' OR 'cognitive behavior therapies' OR 'therapies, cognitive behavior' OR 'cognitive psychotherapy' OR 'cognitive psychotherapies' OR 'psychotherapies, cognitive' OR 'psychotherapy, or cognitive' OR 'therapy, cognitive' OR 'cognitive therapies' OR 'therapies, cognitive' OR 'cognition therapy' OR 'therapy, cognition' OR 'cognition therapies':ti,ab  
 #9 #7 OR #8  
 #10 #3 AND #6 AND #9  
 #11 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti  
 #12 #10 AND #11

**Records: 328**

**Selezionati 3 records**

**Q2: Nei pazienti lungo viventi con CRF di intensità lieve moderata è consigliabile la pratica dell'esercizio fisico?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a febbraio 2020)**

((((((((((((((("Neoplasms"[Mesh])) OR (cancer[Title/Abstract] OR tumor\*[Title/Abstract] OR tumour\*[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma[Title/Abstract] OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplas\*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract] OR choriocarcinoma\*[Title/Abstract] OR leukemia\*[Title/Abstract] OR leukaemia\*[Title/Abstract] OR metastat\*[Title/Abstract] OR sarcoma\*[Title/Abstract] OR teratoma\*[Title/Abstract]))) AND (((((fatigue[Title/Abstract] OR "cancer-related fatigue"[Title/Abstract]) OR "Fatigue"[Mesh]))) AND ((((((("Exercise"[Mesh]) OR "Exercise Therapy"[Mesh]) OR "Exercise Movement Techniques"[Mesh]) OR (Exercise\*[Title/Abstract] OR "Physical Activity"[Title/Abstract] OR "Physical Activities"[Title/Abstract] OR "Physical Exercise"[Title/Abstract] OR "Physical Exercises"[Title/Abstract] OR "Remedial Exercise"[Title/Abstract] OR "Remedial Exercises"[Title/Abstract] OR "Exercise Therapies"[Title/Abstract] OR "Exercise Therapy"[Title/Abstract] OR "Rehabilitation Exercise"[Title/Abstract] OR "Rehabilitation Exercises"[Title/Abstract] OR "Exercise Movement Technics"[Title/Abstract] OR "Pilates-Based Exercises"[Title/Abstract] OR "Pilates Based Exercises"[Title/Abstract] OR "Pilates training"[Title/Abstract])))])))

**Records: 2378****Embase (Embase.com) (1974 a febbraio 2020)**

#1 'neoplasm'/exp/mj  
 #2 cancer OR tumor\* OR tumour\* OR carcinoma OR adenoma OR adenocarcinoma OR polyp OR neoplas\* OR 'malignant neoplasms' OR 'benign neoplasms' OR 'metastatic cancer' OR choriocarcinoma\* OR leukemia\* OR leukaemia\* OR metastat\* OR sarcoma\* OR teratoma\*:ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'cancer survivor'/exp/mj  
 #5 'cancer survivor' OR 'cancer survivors' OR survivor\* OR 'long-term cancer survivors' OR 'long term cancer survivors' OR 'long-term cancer survivor' OR 'survivor, long-term cancer':ti,ab  
 #6 #4 OR #5  
 #7 'exercise'/exp/mj OR 'kinesiotherapy'/exp/mj OR 'physical activity'/exp/mj  
 #8 exercise\* OR 'physical activity' OR 'physical activities' OR 'physical exercise' OR 'physical exercises' OR 'remedial exercise' OR 'remedial exercises' OR 'exercise therapies' OR 'exercise therapy' OR 'rehabilitation exercise' OR 'rehabilitation exercises' OR 'exercise movement technics' OR 'pilates-based exercises' OR 'pilates based exercises' OR 'pilates training':ti,ab  
 #9 #7 OR #8  
 #10 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti  
 #11 #3 AND #6 AND #9  
 #12 #3 AND #6 AND #9 AND [embase]/lim  
 #13 #3 AND #6 AND #9 AND [embase]/lim AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim)  
 #14 #10 AND #11  
 #15 'fatigue'/exp/mj  
 #16 fatigue OR 'cancer-related fatigue':ti,ab

**Records: 2239****Selezionati 40 record****Q3: Nei pazienti lungo viventi con CRF di intensità moderata - grave è consigliabile un intervento farmacologico con l'utilizzo del metilfenidato?****MEDLINE (PubMed) (1966 a febbraio 2020)**

((((((((((((((("Neoplasms"[Mesh])) OR (cancer[Title/Abstract] OR tumor\*[Title/Abstract] OR tumour\*[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma[Title/Abstract] OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplas\*[Title/Abstract] OR "Malignant

Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract] OR choriocarcinoma\*[Title/Abstract] OR leukemia\*[Title/Abstract] OR leukaemia\*[Title/Abstract] OR metastat\*[Title/Abstract] OR sarcoma\*[Title/Abstract] OR teratoma\*[Title/Abstract]) AND (((fatigue[Title/Abstract] OR "cancer-related fatigue"[Title/Abstract]) OR "Fatigue"[Mesh])) AND (("Methylphenidate"[Mesh]) OR (Metadate[Title/Abstract] OR Equasym[Title/Abstract] OR Methylin[Title/Abstract] OR Concerta[Title/Abstract] OR Phenidylate[Title/Abstract] OR Ritalin[Title/Abstract] OR Ritaline[Title/Abstract] OR Tsentedrin[Title/Abstract] OR Centedrin[Title/Abstract] OR Daytrana[Title/Abstract]))

**Records: 4**

#### **Embase (Embase.com) (1974 a febbraio 2020)**

#1 'neoplasm'/exp/mj

#2 cancer OR tumor\* OR tumour\* OR carcinoma OR adenoma OR adenocarcinoma OR polyp OR neoplas\* OR 'malignant neoplasms' OR 'benign neoplasms' OR 'metastatic cancer' OR choriocarcinoma\* OR leukemia\* OR leukaemia\* OR metastat\* OR sarcoma\* OR teratoma\*:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'cancer related fatigue'/exp/mj

#5 'cancer related fatigue':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'methylphenidate'/exp/mj

#8 metadate OR equasym OR methylin OR concerta OR phenidylate OR ritalin OR ritaline OR tsentedrin OR centedrin OR daytrana:ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

**Records: 89**

**Selezionati 5 records**

**Q4: Nei pazienti lungoviventi, poiché l'obesità rappresenta un fattore di rischio per l'insorgenza dei tumori, può essere raccomandato il controllo del peso corporeo attraverso la riduzione del consumo di alimenti ad alta densità energetica?**

**Q5: Va consigliata una regolare attività fisica ai pazienti lungoviventi?**

**Q6: Va consigliato un programma di attività fisica comprensivo di esercizi aerobici e di potenziamento muscolare ai pazienti lungoviventi?**

**Q8: Nei pazienti lungoviventi prima della prescrizione dell'attività fisica è consigliata un'accurata valutazione anamnestica, clinica, funzionale e sociale?**

#### **MEDLINE (PubMed) (1966 a febbraio 2020)**

(((((("Neoplasms"[Mesh]) OR (cancer[Title/Abstract] OR tumor\*[Title/Abstract] OR tumour\*[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma[Title/Abstract] OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplas\*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract] OR choriocarcinoma\*[Title/Abstract] OR leukemia\*[Title/Abstract] OR leukaemia\*[Title/Abstract] OR metastat\*[Title/Abstract] OR sarcoma\*[Title/Abstract] OR teratoma\*[Title/Abstract])) AND ((("Cancer Survivors"[Mesh]) OR ((("Cancer Survivor"[Title/Abstract] OR "Cancer Survivors" [Title/Abstract] OR survivor\*[Title/Abstract] OR "Long-Term Cancer Survivors"[Title/Abstract] OR "Long Term Cancer Survivors"[Title/Abstract] OR "Long-Term Cancer Survivor"[Title/Abstract] OR "Survivor, Long-Term Cancer"[Title/Abstract])))) AND (((("Exercise"[Mesh]) OR "Exercise Therapy"[Mesh]) OR "Exercise Movement Techniques"[Mesh]) OR (Exercise\*[Title/Abstract] OR "Physical Activity"[Title/Abstract] OR "Physical Activities"[Title/Abstract] OR "Physical Exercise"[Title/Abstract] OR "Physical Exercises"[Title/Abstract] OR "Remedial Exercise"[Title/Abstract] OR "Remedial Exercises"[Title/Abstract] OR "Exercise Therapies"[Title/Abstract] OR "Exercise Therapy"[Title/Abstract] OR "Rehabilitation Exercise"[Title/Abstract] OR "Rehabilitation Exercises"[Title/Abstract] OR "Exercise Movement

Technics"[Title/Abstract] OR "Pilates-Based Exercises"[Title/Abstract] OR "Pilates Based Exercises"[Title/Abstract] OR "Pilates training"[Title/Abstract])) AND (((((((("Randomized Controlled Trial "[Publication Type]) OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract])) OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR groups[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR "drug therapy "[Subheading])) NOT "Animals"[Mesh]) NOT (("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))

**Records: 324**

**Embase (Embase.com) (1974 a febbraio 2020)**

#1 'neoplasm'/exp/mj

#2 cancer OR tumor\* OR tumour\* OR carcinoma OR adenoma OR adenocarcinoma OR polyp OR neoplas\* OR 'malignant neoplasms' OR 'benign neoplasms' OR 'metastatic cancer' OR choriocarcinoma\* OR leukemia\* OR leukaemia\* OR metastat\* OR sarcoma\* OR teratoma\*:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'cancer survivor'/exp/mj

#5 'cancer survivor' OR 'cancer survivors' OR survivor\* OR 'long-term cancer survivors' OR 'long term cancer survivors' OR 'long-term cancer survivor' OR 'survivor, long-term cancer':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'exercise'/exp/mj OR 'kinesiotherapy'/exp/mj OR 'physical activity'/exp/mj

#8 exercise\* OR 'physical activity' OR 'physical activities' OR 'physical exercise' OR 'physical exercises' OR 'remedial exercise' OR 'remedial exercises' OR 'exercise therapies' OR 'exercise therapy' OR 'rehabilitation exercise' OR 'rehabilitation exercises' OR 'exercise movement technics' OR 'pilates-based exercises' OR 'pilates based exercises' OR 'pilates training':ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti

#11 #3 AND #6 AND #9

#12 #10 AND #11

**Records: 1724**

**Selezionati 30 records**

**Q7: L'attività fisica (definita come lieve o moderata) può essere presa in considerazione come prima opzione nei pazienti trattati radicalmente per tumore polmonare (stadio I-III) definiti come lungoviventi?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a febbraio 2020)**

((((((((((((((((((((((((((((("Lung Neoplasms"[Mesh]) OR "Carcinoma, Non-Small-Cell Lung"[Mesh]) OR ("lung cancer"[Title/Abstract] OR "lung neoplasms"[Title/Abstract] OR "lung tumor"[Title/Abstract] OR "Non-small-cell lung cancer"[Title/Abstract] OR "Non small cell lung cancer"[Title/Abstract])) OR NSCLC[Title/Abstract])))]))) AND (((((((("Exercise"[Mesh]) OR "Exercise Therapy"[Mesh]) OR "Exercise Movement Techniques"[Mesh])) OR (Exercise\*[Title/Abstract] OR "Physical Activity"[Title/Abstract] OR "Physical Activities"[Title/Abstract] OR "Physical Exercise"[Title/Abstract] OR "Physical Exercises"[Title/Abstract] OR "Remedial Exercise"[Title/Abstract] OR "Remedial Exercises"[Title/Abstract] OR "Exercise Therapies"[Title/Abstract] OR "Exercise Therapy"[Title/Abstract] OR "Rehabilitation Exercise"[Title/Abstract] OR "Rehabilitation Exercises"[Title/Abstract] OR "Exercise Movement Technics"[Title/Abstract] OR "Pilates-Based Exercises"[Title/Abstract] OR "Pilates Based Exercises"[Title/Abstract] OR "Pilates training"[Title/Abstract])))]))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial "[Publication Type]) OR "controlled clinical trial"[Publication Type]) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract])) OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR groups[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR "drug therapy "[Subheading])) NOT "Animals"[Mesh]) NOT (("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))

**Records: 59**

**Embase (Embase.com) (1974 a febbraio 2020)**

#1 'lung tumor'/exp OR 'non small cell lung cancer'/exp  
 #2 'lung cancer' OR 'lung neoplasms' OR 'lung tumor' OR 'non-small-cell lung cancer' OR 'non small cell lung cancer' OR nsclc:ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'exercise'/exp/mj OR 'kinesiotherapy'/exp/mj OR 'physical activity'/exp/mj  
 #5 'exercise\*' OR 'physical activity' OR 'physical activities' OR 'physical exercise' OR 'physical exercises' OR 'remedial exercise' OR 'remedial exercises' OR 'exercise therapies' OR 'exercise therapy' OR 'rehabilitation exercise' OR 'rehabilitation exercises' OR 'exercise movement technics' OR 'pilates-based exercises' OR 'pilates based exercises' OR 'pilates training':ti,ab  
 #6 #4 OR #5  
 #7 #3 AND #6  
 #8 'crossover procedure':de OR 'double-blind procedure':de OR 'randomized controlled trial':de OR 'single-blind procedure':de OR random\*:de,ab,ti OR factorial\*:de,ab,ti OR crossover\*:de,ab,ti OR ((cross NEXT/1 over\*):de,ab,ti) OR placebo\*:de,ab,ti OR ((doubl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR ((singl\* NEAR/1 blind\*):de,ab,ti) OR assign\*:de,ab,ti OR allocat\*:de,ab,ti OR volunteer\*:de,ab,ti  
 #9 #7 AND #8

**Records: 720**

**Selezionati 0 record**

**Q9: In pazienti con tumore della mammella con artralgie da assunzione di inibitori delle aromatasi gli interventi di agopuntura (Agopuntura ad ago, Elettroagopuntura, Agopuntura auricolare) verso agopuntura sham o nessun trattamento sono indicati per ridurre l'intensità del dolore misurata con metodi validati entro tempi definiti (ad esempio 1 settimana), l'uso di farmaci analgesici e aumentare la Qualità della vita e la Soddisfazione dei pazienti?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a febbraio 2020)**

((("Breast Neoplasms"[Mesh])) OR ('Breast Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumors'[Title/Abstract] OR 'Breast Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Cancer'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancer'[Title/Abstract] OR 'Cancer, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Cancers, Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Cancers'[Title/Abstract] OR 'Malignant Neoplasm of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Malignant Tumor of Breast'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumor'[Title/Abstract] OR 'Breast Malignant Tumors'[Title/Abstract] OR 'Cancer of Breast'[Title/Abstract] OR 'Cancer of the Breast'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinoma, Human'[Title/Abstract] OR 'Carcinoma, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Carcinomas, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinomas'[Title/Abstract] OR 'Mammary Carcinomas, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasms, Human'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasm'[Title/Abstract] OR 'Human Mammary Neoplasms'[Title/Abstract] OR 'Neoplasm, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Neoplasms, Human Mammary'[Title/Abstract] OR 'Mammary Neoplasm, Human'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinoma'[Title/Abstract] OR 'Breast Carcinomas'[Title/Abstract])) AND (('Arthralgia'[Mesh]) OR (Arthralgias[Title/Abstract] OR 'Joint Pain'[Title/Abstract] OR 'Joint Pains'[Title/Abstract] OR Polyarthralgia[Title/Abstract] OR Polyarthralgias[Title/Abstract])) AND (('Acupuncture Therapy'[Mesh]) OR ('Acupuncture Treatment'[Title/Abstract] OR 'Acupuncture Treatments'[Title/Abstract] OR 'Therapy, Acupuncture'[Title/Abstract] OR 'Pharmacoacupuncture Treatment'[Title/Abstract] OR 'Pharmacoacupuncture Therapy'[Title/Abstract] OR Acupotomy[Title/Abstract] OR Acupotomies[Title/Abstract] OR Acupuncture[Title/Abstract]))

**Records: 20**

**Embase (Embase.com) (1974 a febbraio 2020)**

#1 'breast tumor'/exp/mj  
 #2 'breast neoplasm' OR 'breast tumors' OR 'breast tumor' OR 'breast cancer' OR 'mammary cancer' OR 'cancer, mammary' OR 'cancers, mammary' OR 'mammary cancers' OR 'malignant neoplasm of breast' OR 'breast malignant neoplasm' OR 'breast malignant neoplasms' OR 'malignant tumor of breast' OR 'breast malignant tumor' OR 'breast malignant tumors' OR 'cancer of breast' OR 'cancer of the breast' OR 'mammary carcinoma, human' OR 'carcinoma, human mammary' OR 'carcinomas,

human mammary' OR 'human mammary carcinomas' OR 'mammary carcinomas, human' OR 'human mammary carcinoma' OR 'mammary neoplasms, human' OR 'human mammary neoplasm' OR 'human mammary neoplasms' OR 'neoplasm, human mammary' OR 'neoplasms, human mammary' OR 'mammary neoplasm, human' OR 'breast carcinoma' OR 'breast carcinomas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'arthralgia'/exp/mj

#5 arthralgias OR 'joint pain' OR 'joint pains' OR polyarthralgia OR polyarthralgias:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'acupuncture'/exp/mj

#8 'acupuncture treatment' OR 'acupuncture treatments' OR 'therapy, acupuncture' OR 'pharmacopuncture treatment' OR 'pharmacopuncture therapy' OR acupotomy OR acupotomies OR acupuncture:ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

**Records: 55**

**Selezionati 4 records**

**Q10: Nei pazienti con polineuropatia indotta da chemioterapici, un approccio valutativo multimodale, che include misurazioni strumentali neurofisiologiche e strumenti patient-based (patient reported outcome, PRO), consente una migliore valutazione della severità della neurotossicità periferica e del suo impatto sulla qualità della vita del paziente rispetto agli strumenti comunemente utilizzati nella pratica clinica (CTCAE)?**

#### **MEDLINE (PubMed) (1966 a febbraio 2020)**

(((((("Peripheral Nervous System Diseases"[Mesh]) OR ('Peripheral Nervous System Disease'[Title/Abstract] OR 'PNS Diseases'[Title/Abstract] OR 'PNS Disease'[Title/Abstract] OR 'Peripheral Neuropathies'[Title/Abstract] OR 'Peripheral Neuropathy'[Title/Abstract] OR 'Peripheral Nerve Diseases'[Title/Abstract] OR 'Peripheral Nerve Disease'[Title/Abstract] OR 'Peripheral Nervous System Disorders'[Title/Abstract]))) AND ((("Antineoplastic Agents/adverse effects"[Mesh]) OR ('Antineoplastic Drugs'[Title/Abstract] OR Antineoplastics[Title/Abstract] OR 'Chemotherapeutic Anticancer Drug'[Title/Abstract] OR 'Antitumor Drugs'[Title/Abstract] OR 'Cancer Chemotherapy Agents'[Title/Abstract] OR 'Cancer Chemotherapy Drugs'[Title/Abstract] OR 'Chemotherapeutic Anticancer Agents'[Title/Abstract] OR 'Anticancer Agents'[Title/Abstract] OR 'Antitumor Agents'[Title/Abstract] OR chemotherapy[Title/Abstract]))) AND (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups)))

**Records: 1850**

#### **Embase (Embase.com) (1974 a febbraio 2020)**

#1 'peripheral neuropathy'/exp/mj

#2 'peripheral nervous system disease' OR 'pns diseases' OR 'pns disease' OR 'peripheral neuropathies' OR 'peripheral neuropathy' OR 'peripheral nerve diseases' OR 'peripheral nerve disease' OR 'peripheral nervous system disorders':ti,ab

#3 #11 OR #12

#4 'antineoplastic agent'/exp/mj

#5 'antineoplastic drugs' OR antineoplastics OR 'chemotherapeutic anticancer drug' OR 'antitumor drugs' OR 'cancer chemotherapy agents' OR 'cancer chemotherapy drugs' OR 'chemotherapeutic

anticancer agents' OR 'anticancer agents' OR 'antitumor agents' OR chemotherapy:ti,ab

#6 #14 OR #15

#7 #13 AND #16

#8 #13 AND #16 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

**Records: 3192**

**Selezionati 6 records**

**Q11: Nei pazienti con dolore neuropatico da polineuropatia indotta da chemioterapici il trattamento farmacologico sintomatico con triciclici, pregabalin, gabapentin o duloxetina è efficace?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a febbraio 2020)**

(((((("Peripheral Nervous System Diseases"[Mesh]) OR ('Peripheral Nervous System Disease'[Title/Abstract] OR 'PNS Diseases'[Title/Abstract] OR 'PNS Disease'[Title/Abstract] OR 'Peripheral Neuropathies'[Title/Abstract] OR 'Peripheral Neuropathy'[Title/Abstract] OR 'Peripheral Nerve Diseases'[Title/Abstract] OR 'Peripheral Nerve Disease'[Title/Abstract] OR 'Peripheral Nervous System Disorders'[Title/Abstract]))) AND (((("Antineoplastic Agents/adverse effects"[Mesh]) OR ('Antineoplastic Drugs'[Title/Abstract] OR Antineoplastics[Title/Abstract] OR 'Chemotherapeutic Anticancer Drug'[Title/Abstract] OR 'Antitumor Drugs'[Title/Abstract] OR 'Cancer Chemotherapy Agents'[Title/Abstract] OR 'Cancer Chemotherapy Drugs'[Title/Abstract] OR 'Chemotherapeutic Anticancer Agents'[Title/Abstract] OR 'Anticancer Agents'[Title/Abstract] OR 'Antitumor Agents'[Title/Abstract] OR chemotherapy[Title/Abstract]))) AND (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Clinical Trial"[Publication Type]) OR "drug therapy"[Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups))) AND (((("Pregabalin"[Mesh]) OR "Gabapentin"[Mesh]) OR "Duloxetine Hydrochloride"[Mesh])) OR "Antidepressive Agents, Tricyclic"[Mesh]) OR ('Tricyclic Antidepressive Agents'[Title/Abstract] OR 'Antidepressant Drugs, Tricyclic'[Title/Abstract] OR 'Tricyclic Antidepressant Drugs'[Title/Abstract] OR 'Tricyclic Antidepressants'[Title/Abstract] OR Tricyclic[Title/Abstract] OR Lyrica[Title/Abstract] OR pregabalin[Title/Abstract] OR Neurontin[Title/Abstract] OR 'Gabapentin Hexal'[Title/Abstract] OR Convalis[Title/Abstract] OR 'Gabapentin-Ratiopharm'[Title/Abstract] OR 'Gabapentin Ratiopharm'[Title/Abstract] OR 'Novo-Gabapentin'[Title/Abstract] OR 'Novo Gabapentin'[Title/Abstract] OR 'NovoGabapentin[Title/Abstract] OR 'PMS-Gabapentin'[Title/Abstract] OR 'Apo-Gabapentin'[Title/Abstract] OR 'Apo Gabapentin'[Title/Abstract] OR ApoGabapentin[Title/Abstract] OR 'Gabapentin Stada'[Title/Abstract] OR Gabapentin[Title/Abstract] OR Duloxetine[Title/Abstract] OR Cymbalta[Title/Abstract]))

**Records: 130**

**Embase (Embase.com) (1974 a febbraio 2020)**

#1 'peripheral neuropathy'/exp/mj

#2 'peripheral nervous system disease' OR 'pns diseases' OR 'pns disease' OR 'peripheral neuropathies' OR 'peripheral neuropathy' OR 'peripheral nerve diseases' OR 'peripheral nerve disease' OR 'peripheral nervous system disorders':ti,ab

#3 #11 OR #12

#4 'antineoplastic agent'/exp/mj

#5 'antineoplastic drugs' OR antineoplastics OR 'chemotherapeutic anticancer drug' OR 'antitumor drugs' OR 'cancer chemotherapy agents' OR 'cancer chemotherapy drugs' OR 'chemotherapeutic anticancer agents' OR 'anticancer agents' OR 'antitumor agents' OR chemotherapy:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 'tricyclic antidepressant agent'/exp/mj OR 'pregabalin'/exp/mj OR 'gabapentin'/exp/mj OR 'duloxetine'/exp/mj

#9 'tricyclic antidepressants' OR 'antidepressant drugs, tricyclic' OR 'tricyclic antidepressant drugs' OR 'tricyclic antidepressants' OR tricyclic OR lyrica OR pregabalin OR neurontin OR 'gabapentin hexal' OR convalis OR 'gabapentin-ratiopharm' OR 'gabapentin ratiopharm' OR 'novogabapentin' OR 'novo gabapentin' OR novogabapentin OR 'pms-gabapentin' OR 'apo-gabapentin' OR 'apo gabapentin' OR apogabapentin OR 'gabapentin stada' OR gabapentin OR duloxetine OR cymbalta:ti,ab

#10 #8 OR #9

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

**Records: 70**

#### Selezionati 5 records

**Q12: Nei pazienti con deficit cognitivo indotto dai trattamenti antitumorali l'intervento farmacologico con farmaci psicostimolanti è efficace per ottenere un miglioramento delle funzioni cognitive e della qualità della vita?**

**Q13: Nei pazienti con deficit cognitivo indotto dai trattamenti antitumorali la riabilitazione cognitiva e il training cognitivo sono efficaci sul recupero delle funzioni?**

#### MEDLINE (PubMed) (1966 a febbraio 2020)

(((((('Antineoplastic Agents/adverse effects'[Mesh]) OR ('Antineoplastic Drugs'[Title/Abstract] OR Antineoplastics[Title/Abstract] OR 'Chemotherapeutic Anticancer Drug'[Title/Abstract] OR 'Antitumor Drugs'[Title/Abstract] OR 'Cancer Chemotherapy Agents'[Title/Abstract] OR 'Cancer Chemotherapy Drugs'[Title/Abstract] OR 'Chemotherapeutic Anticancer Agents'[Title/Abstract] OR 'Anticancer Agents'[Title/Abstract] OR 'Antitumor Agents'[Title/Abstract] OR chemotherapy[Title/Abstract]))) AND (('Cognition Disorders'[Mesh]) OR ('Cognition Disorders'[Title/Abstract] OR 'cognitive deficits'[Title/Abstract] OR 'cognitive impairment'[Title/Abstract])))

**Records: 1090**

#### Embase (Embase.com) (1974 a febbraio 2020)

#1 'neoplasm'/exp/mj

#2 cancer OR tumor\* OR tumour\* OR carcinoma OR adenoma OR adenocarcinoma OR polyp OR neoplas\* OR 'malignant neoplasms' OR 'benign neoplasms' OR 'metastatic cancer' OR choriocarcinoma\* OR leukemia\* OR leukaemia\* OR metastat\* OR sarcoma\* OR teratoma\*:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'antineoplastic agent'/exp/mj

#5 'antineoplastic drugs' OR antineoplastics OR 'chemotherapeutic anticancer drug' OR 'antitumor drugs' OR 'cancer chemotherapy agents' OR 'cancer chemotherapy drugs' OR 'chemotherapeutic anticancer agents' OR 'anticancer agents' OR 'antitumor agents' OR chemotherapy:ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'cognitive defect'/exp/mj

#8 'cognitive defect' OR 'cognition disorders' OR 'cognitive deficits' OR 'cognitive impairment':ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [embase]/lim

**Records: 360**

**Selezionati 3 records**

**Q14: L'attività fisica è raccomandata nel trattamento dell'insonnia nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a febbraio 2020)**

((("Survivors"[Mesh]) OR (Survivors\*[Title/Abstract] OR Survivor[Title/Abstract] OR 'Long-Term Survivors'[Title/Abstract] OR 'Long Term Survivors'[Title/Abstract] OR 'Long-Term Survivor'[Title/Abstract] OR 'Survivor, Long-Term'[Title/Abstract] OR 'Survivors, Long-Term'[Title/Abstract])) AND (((((((("Exercise"[Mesh]) OR "Exercise Therapy"[Mesh]) OR "Exercise Movement Techniques"[Mesh])) OR (Exercise\*[Title/Abstract] OR "Physical Activity"[Title/Abstract] OR "Physical Activities"[Title/Abstract] OR "Physical Exercise"[Title/Abstract] OR "Physical Exercises"[Title/Abstract] OR "Remedial Exercise"[Title/Abstract] OR "Remedial Exercises"[Title/Abstract] OR "Exercise Therapies"[Title/Abstract] OR "Exercise Therapy"[Title/Abstract] OR "Rehabilitation Exercise"[Title/Abstract] OR "Rehabilitation Exercises"[Title/Abstract] OR "Exercise Movement Technics"[Title/Abstract] OR "Pilates-Based Exercises"[Title/Abstract] OR "Pilates Based Exercises"[Title/Abstract] OR "Pilates training"[Title/Abstract] OR yoga[Title/Abstract]))) AND (((("Sleep Initiation and Maintenance Disorders"[Mesh]) OR (Sleeplessness[Title/Abstract] OR 'Insomnia Disorder'[Title/Abstract] OR 'Insomnia Disorders'[Title/Abstract] OR Insomnia[Title/Abstract] OR Insomnias[Title/Abstract] OR 'Chronic Insomnia'[Title/Abstract]))))

**Records: 52**

**Embase (Embase.com) (1974 a febbraio 2020)**

#1 'insomnia'/exp/mj

#2 sleeplessness OR 'insomnia disorder' OR 'insomnia disorders' OR insomnia OR insomnias OR 'chronic insomnia':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'survivor'/exp/mj

#5 survivors\* OR survivor OR 'long-term survivors' OR 'long term survivors' OR 'long-term survivor' OR 'survivor, long-term' OR 'survivors, long-term' OR 'cancer survivors' OR 'cancer patients and survivors':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'exercise'/exp/mj OR 'kinesiotherapy'/exp/mj OR 'physical activity'/exp/mj

#8 exercise\* OR 'physical activity' OR 'physical activities' OR 'physical exercise' OR 'physical exercises' OR 'remedial exercise' OR 'remedial exercises' OR 'exercise therapies' OR 'exercise therapy' OR 'rehabilitation exercise' OR 'rehabilitation exercises' OR 'exercise movement technics' OR 'pilates-based exercises' OR 'pilates based exercises' OR 'pilates training':ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

**Records: 129**

**Selezionati 4 records**

**Q15: La terapia cognitiva-comportamentale è raccomandata nel trattamento dell'insonnia nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi?**

**Q16: La terapia con benzodiazepine o agonisti del recettore delle benzodiazepine è raccomandata nel trattamento dell'insonnia nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi?**

**Q17: Quale è la durata ottimale della terapia con benzodiazepine nel trattamento dell'insonnia nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi?**

**Q18: L'utilizzo della melatonina è raccomandata nel trattamento dell'insonnia nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a febbraio 2020)**

(((((("Survivors"[Mesh]) OR (Survivors\*[Title/Abstract] OR Survivor[Title/Abstract] OR 'Long-Term Survivors'[Title/Abstract] OR 'Long Term Survivors'[Title/Abstract] OR 'Long-Term Survivor'[Title/Abstract] OR 'Survivor, Long-Term'[Title/Abstract] OR 'Survivors, Long-Term'[Title/Abstract]))) AND (((("Sleep Initiation and Maintenance Disorders"[Mesh]) OR (Sleeplessness[Title/Abstract] OR 'Insomnia Disorder'[Title/Abstract] OR 'Insomnia Disorders'[Title/Abstract] OR Insomnia[Title/Abstract] OR Insomnias[Title/Abstract] OR 'Chronic Insomnia'[Title/Abstract])))

**Records: 385**

**Embase (Embase.com) (1974 a febbraio 2020)**

#1 'insomnia'/exp/mj

#2 sleeplessness OR 'insomnia disorder' OR 'insomnia disorders' OR insomnia OR insomnias OR 'chronic insomnia':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'survivor'/exp/mj

#5 survivors\* OR survivor OR 'long-term survivors' OR 'long term survivors' OR 'long-term survivor' OR 'survivor, long-term' OR 'survivors, long-term' OR 'cancer survivors' OR 'cancer patients and survivors':ti,ab

#6 #4 OR #5

**Records: 884**

**Q19: La determinazione della frazione di eiezione del ventricolo sinistro (LVEF) è oggi sufficiente per il monitoraggio della cardiosafety nelle terapie oncologiche e per il riscontro di sequele cardiache nei long-term survivors?**

**Q20: Esistono dei biomarkers cardiaci in grado di predire tossicità cardiaca, monitorare i trattamenti in corso e identificare precocemente le sequele cardiache dei trattamenti oncologici?**

**Q21: Prevenzione: a) sono raccomandate misure preventive di tipo comportamentale? b) sono raccomandate misure preventive di tipo farmacologico? c) di quali evidenze disponiamo per la prevenzione della cardiotoxicità da farmaci "biologici" (targeted therapies e inibitori checkpoint immunitari)?**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a febbraio 2020)**

(((((("Cardiotoxicity"[Mesh]) OR (Cardiotoxicities[Title/Abstract] OR 'Cardiac Toxicity'[Title/Abstract] OR 'Cardiac Toxicities'[Title/Abstract] OR 'Cardio-Oncology'[Title/Abstract] OR 'Cardio Oncology'[Title/Abstract]))) OR 'Cardiovascular toxicity'[Title/Abstract])) AND (((((((("Survivors"[Mesh]) OR (Survivors\*[Title/Abstract] OR Survivor[Title/Abstract] OR 'Long-Term Survivors'[Title/Abstract] OR 'Long Term Survivors'[Title/Abstract] OR 'Long-Term Survivor'[Title/Abstract] OR 'Survivor, Long-Term'[Title/Abstract] OR 'Survivors, Long-Term'[Title/Abstract])))

**Records: 191**

**Embase (Embase.com) (1974 a febbraio 2020)**

#1 'survivor'/exp/mj

#2 survivors\* OR survivor OR 'long-term survivors' OR 'long term survivors' OR 'long-term survivor' OR 'survivor, long-term' OR 'survivors, long-term' OR 'cancer survivors' OR 'cancer patients and survivors':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'cardiotoxicity'/exp/mj

#5 cardiotoxicities OR 'cardiac toxicity' OR 'cardiac toxicities' OR 'cardio-oncology' OR 'cardio oncology' OR 'cardiovascular toxicity':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

**Records: 913**

**Q22: La presa in carico e la gestione pro-attiva dei disturbi della sessualità può migliorare o attenuare i disturbi della sessualità nelle donne lungoviventi**

**MEDLINE (PubMed) (1966 a febbraio 2021)**

((((((((((((((((((((((("Neoplasms"[Mesh])) OR (cancer[Title/Abstract] OR tumor\*[Title/Abstract] OR tumour\*[Title/Abstract] OR carcinoma[Title/Abstract] OR adenoma[Title/Abstract] OR adenocarcinoma[Title/Abstract] OR polyp[Title/Abstract] OR Neoplas\*[Title/Abstract] OR "Malignant Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Benign Neoplasms"[Title/Abstract] OR "metastatic cancer"[Title/Abstract] OR choriocarcinoma\*[Title/Abstract] OR leukemia\*[Title/Abstract] OR leukaemia\*[Title/Abstract] OR metastat\*[Title/Abstract] OR sarcoma\*[Title/Abstract] OR teratoma\*[Title/Abstract])))))) AND (((((((("Cancer Survivors"[Mesh])) OR ("Cancer Survivor"[Title/Abstract] OR "Cancer Survivors" [Title/Abstract] OR survivor\*[Title/Abstract] OR "Long-Term Cancer Survivors"[Title/Abstract] OR "Long Term Cancer Survivors"[Title/Abstract] OR "Long-Term Cancer Survivor"[Title/Abstract] OR "Survivor, Long-Term Cancer"[Title/Abstract])))))) AND (((("Sexual Behavior"[Mesh]) OR ( "Sexual Dysfunction, Physiological/classification"[Mesh] OR "Sexual Dysfunction, Physiological/diagnosis"[Mesh] OR "Sexual Dysfunction, Physiological/therapy"[Mesh] )) OR ("Physiological Sexual Dysfunction\*" [Title/Abstract] OR "Physiological Sexual Disorder\*" [Title/Abstract] OR "Sex Disorders"[Title/Abstract] OR "Female sexual dysfunction"[Title/Abstract] OR "Women's sexual dysfunction"[Title/Abstract] OR "Male Sexual Health"[Title/Abstract] AND "Male sexual Dysfunction"[Title/Abstract] OR "Female Sexual Health"[Title/Abstract] OR "men's sexual dysfunction"[Title/Abstract] OR "sexual health"[Title/Abstract]))) AND ((randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti] NOT (animals[mh] NOT humans [mh])) OR (((((((("systematic review"[Title]) OR "meta-analysis" [Publication Type] OR ("meta-analysis"[Title] OR "meta synthesis"[Title] OR "meta-analy\*" [Title] OR "integrative review"[Title] OR "integrative research review"[Title]) OR "systematic literature review"[Title] OR ("this systematic review"[Text Word] OR "pooling project"[Text Word])) OR ("systematic review"[Title/Abstract] AND review[Publication Type])))

**Records: 94**

**Embase (Embase.com) (1974 a febbraio 2021)**

#1 'neoplasm'/exp/mj

#2 cancer OR tumor\* OR tumour\* OR carcinoma OR adenoma OR adenocarcinoma OR polyp OR neoplas\* OR 'malignant neoplasms' OR 'benign neoplasms' OR 'metastatic cancer' OR choriocarcinoma\* OR leukemia\* OR leukaemia\* OR metastat\* OR sarcoma\* OR teratoma\*:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'cancer survivor'/exp/mj

#5 'cancer survivor' OR 'cancer survivors' OR survivor\* OR 'long-term cancer survivors' OR 'long term cancer survivors' OR 'long-term cancer survivor' OR 'survivor, long-term cancer':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'sexual behavior'/exp/mj OR 'sexual dysfunction'/exp/mj

#8 'female sexual dysfunction' OR 'women sexual dysfunction' OR 'male sexual health' OR 'male sexual dysfunction' OR 'female sexual health' OR 'men sexual dysfunction' OR 'sexual health':ti,ab

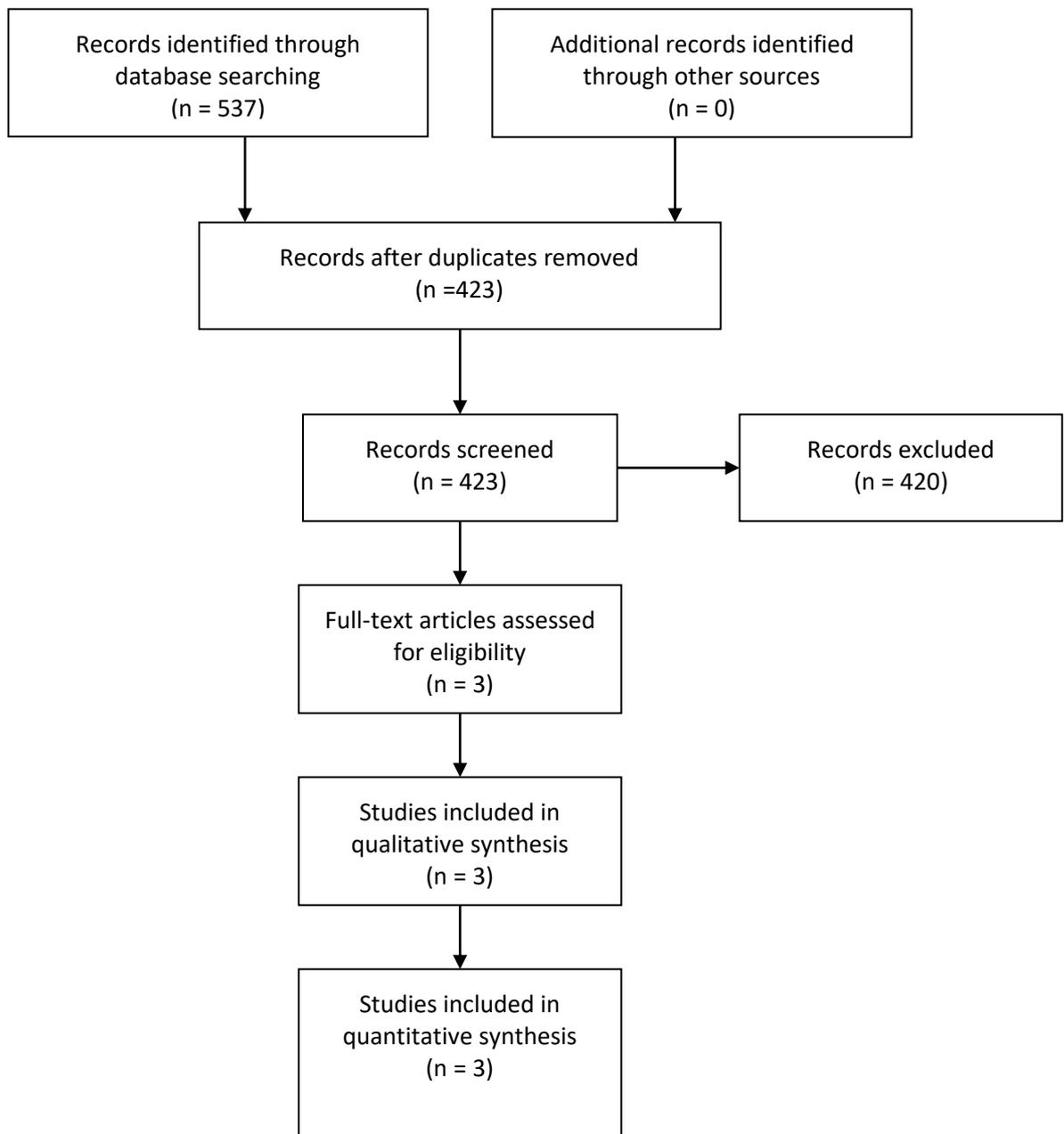
#9 #7 OR #8

#10 #3 AND #6 AND #9

**Records: 84**

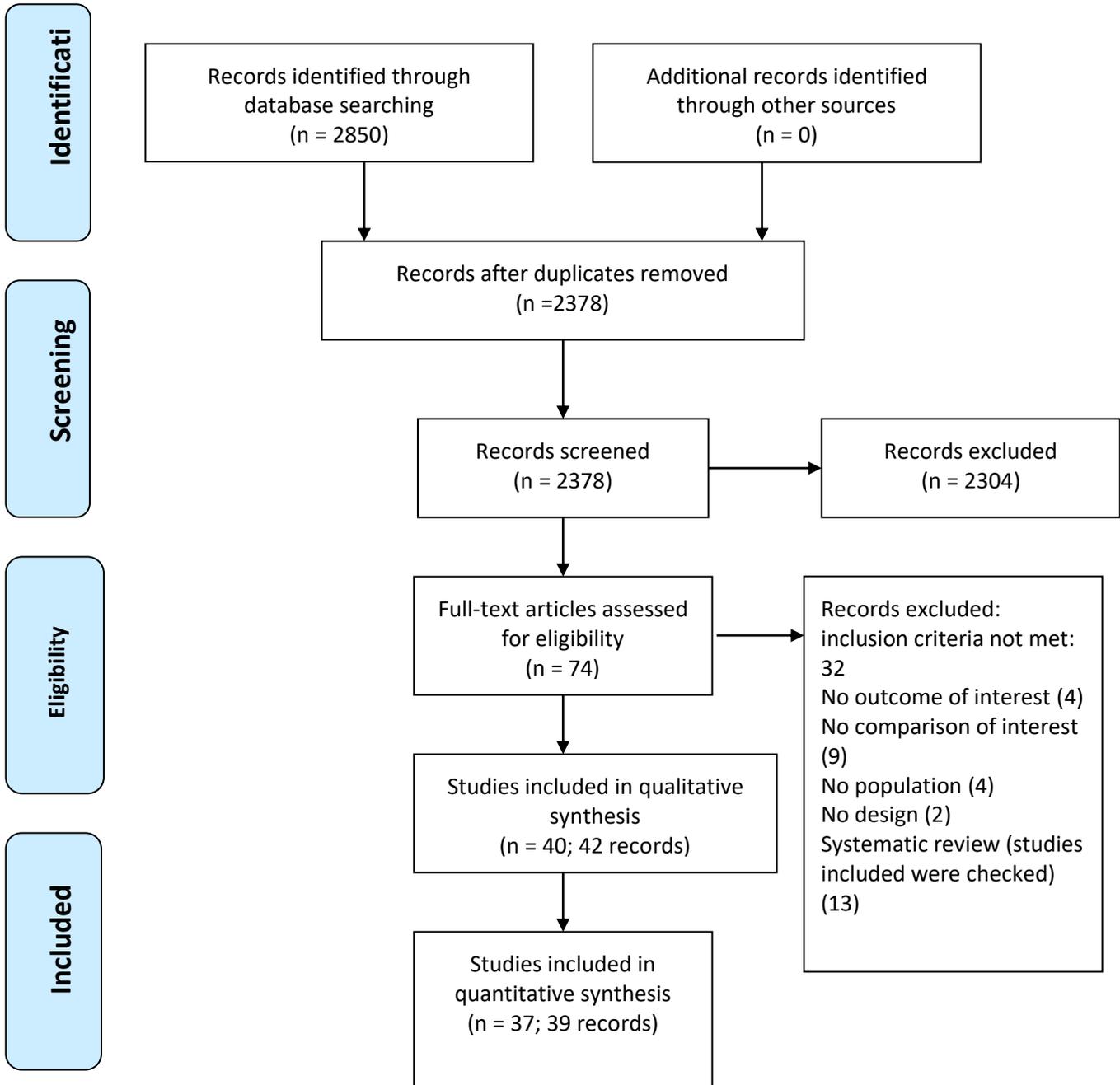


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1 Nei pazienti lungo viventi con CRF di intensità lieve moderata è consigliabile l'utilizzo di terapie cognitivo comportamentali?**



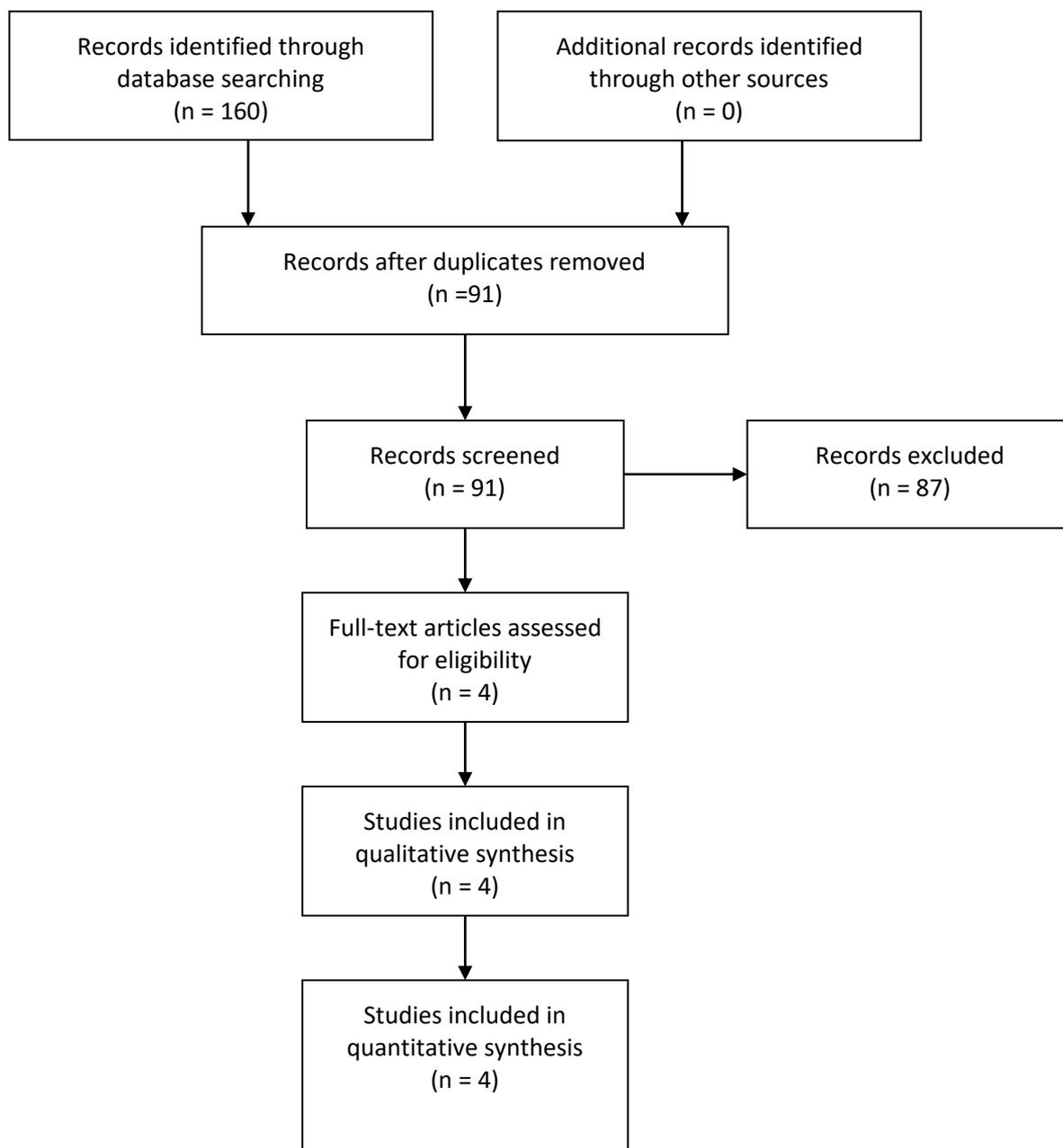


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2 Nei pazienti lungo viventi con CRF di intensità lieve moderata è consigliabile la pratica dell'esercizio fisico?**



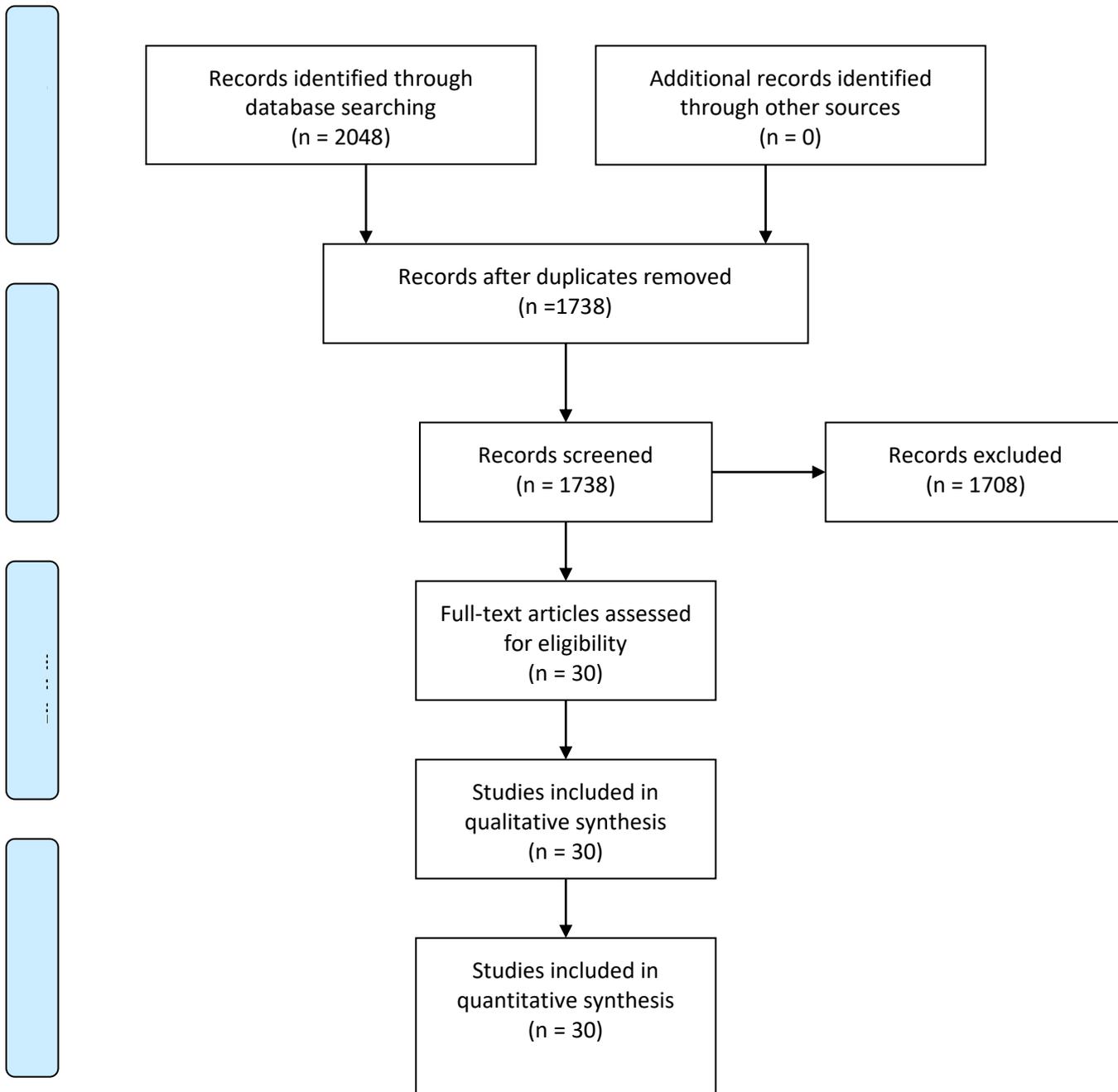


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3 Nei pazienti lungo viventi con CRF di intensità moderata - grave è consigliabile un intervento farmacologico con l'utilizzo del metilfenidato?**



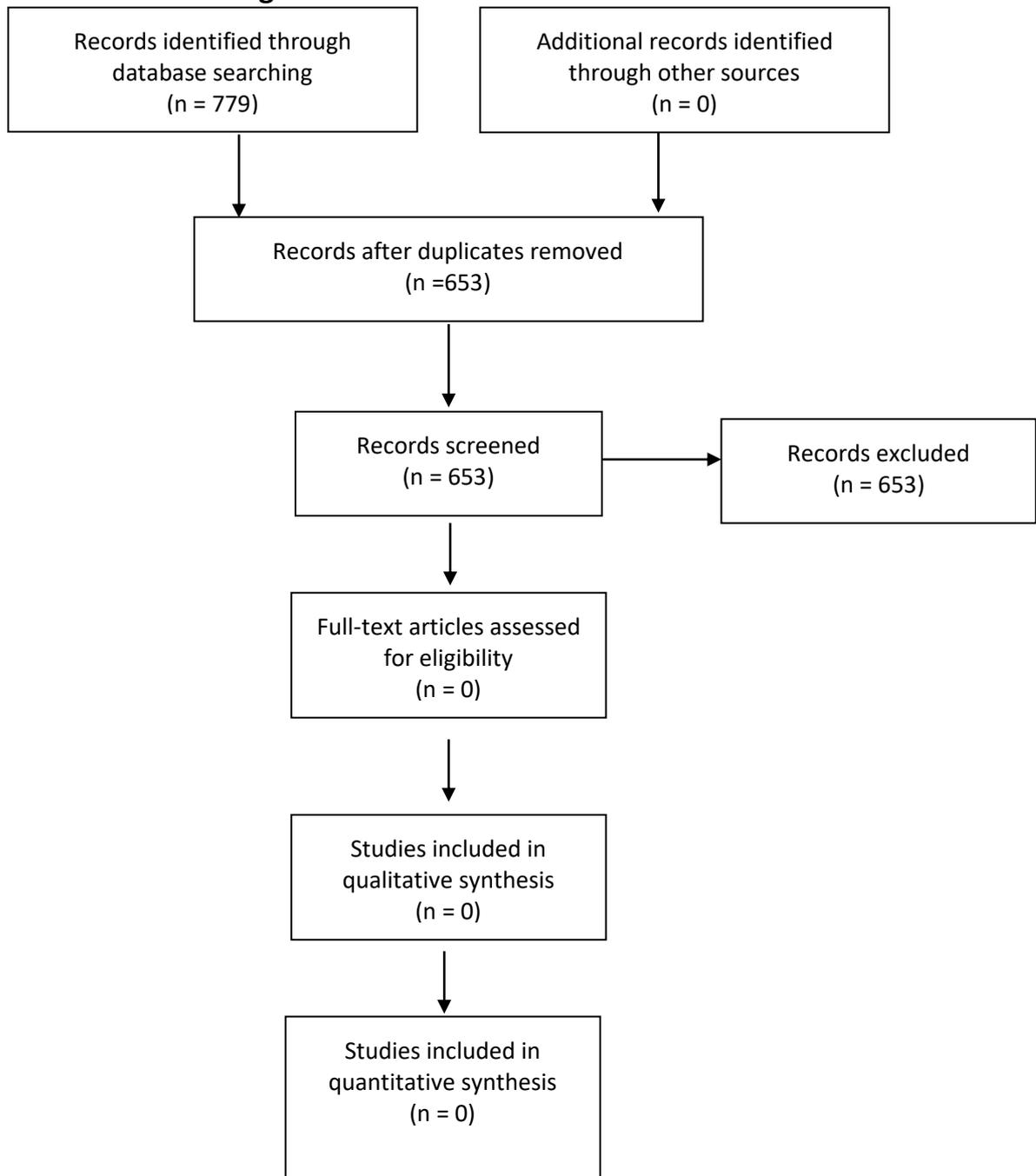


### PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4,5,6&8



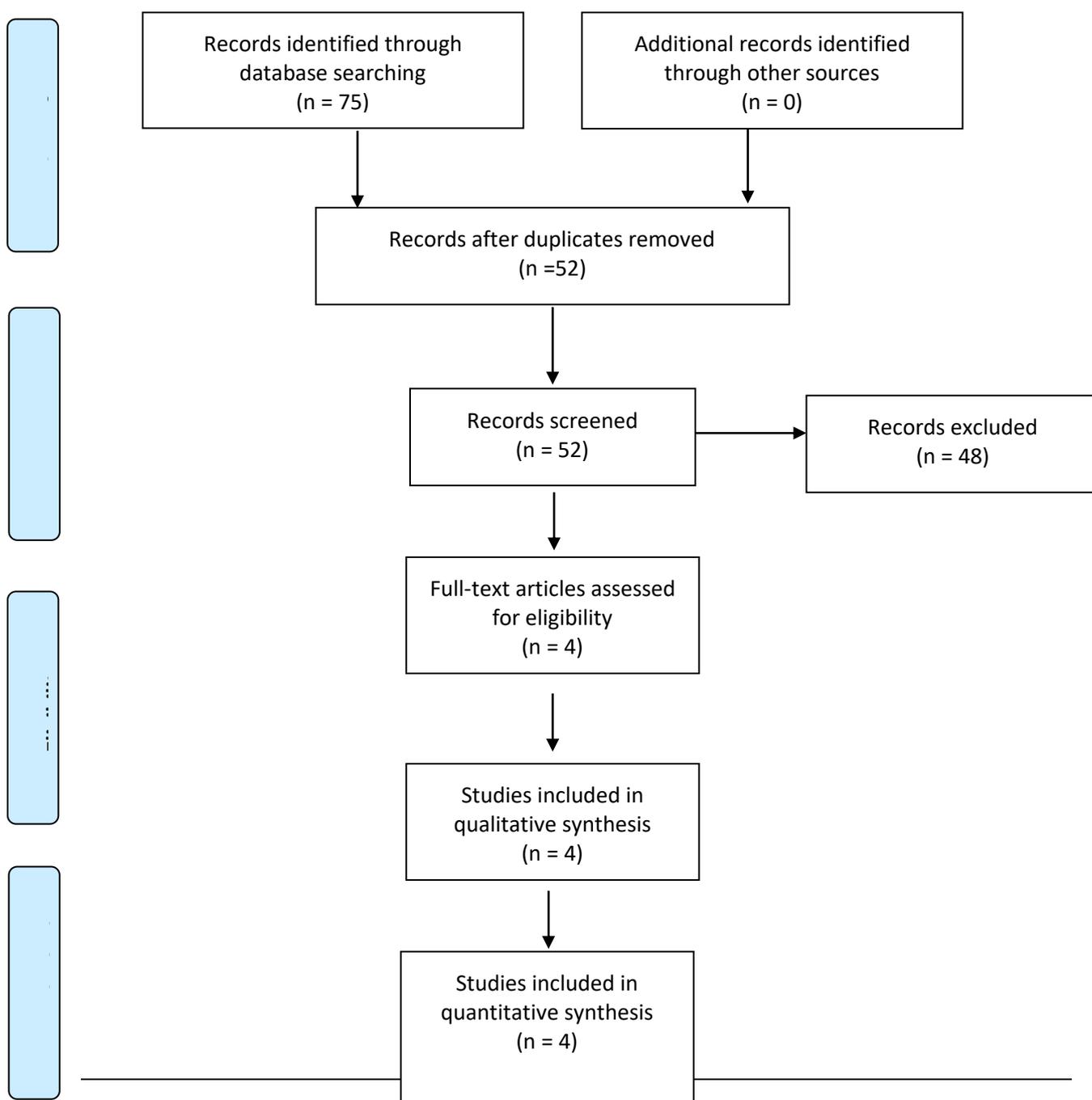


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7 L'attività fisica (definita come lieve o moderata) può essere presa in considerazione come prima opzione nei pazienti trattati radicalmente per tumore polmonare (stadio I-III) definiti come lungoviventi?**



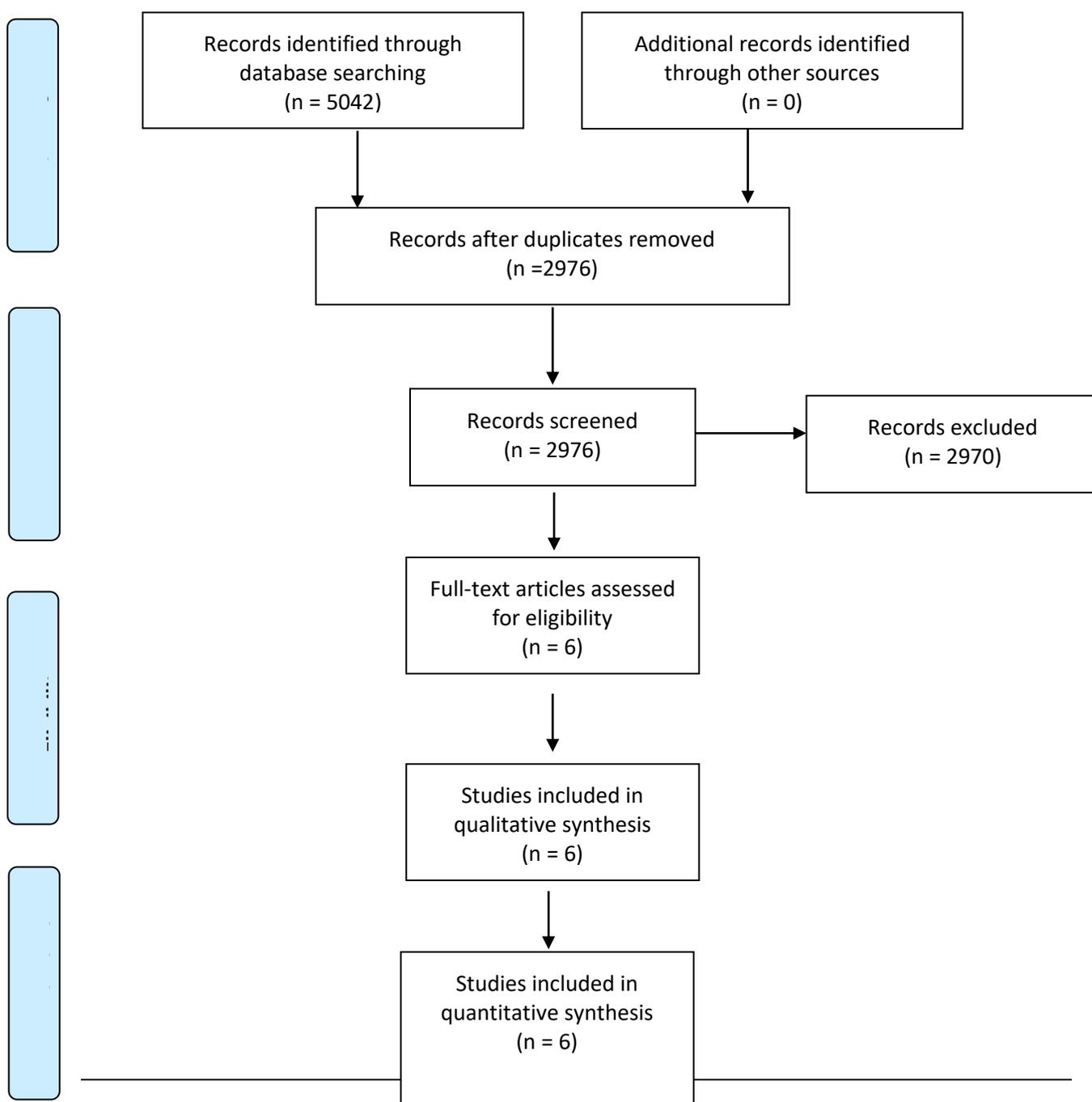


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9 In pazienti con tumore della mammella con artralgie da assunzione di inibitori delle aromatasi gli interventi di agopuntura (Agopuntura ad ago, Elettroagopuntura, Agopuntura auricolare) verso l'agopuntura sham o nessun trattamento sono indicati per ridurre l'intensità del dolore misurata con metodi validati entro tempi definiti (ad esempio 1 settimana), l'uso di farmaci analgesici e aumentare la qualità della vita e la soddisfazione dei pazienti?**



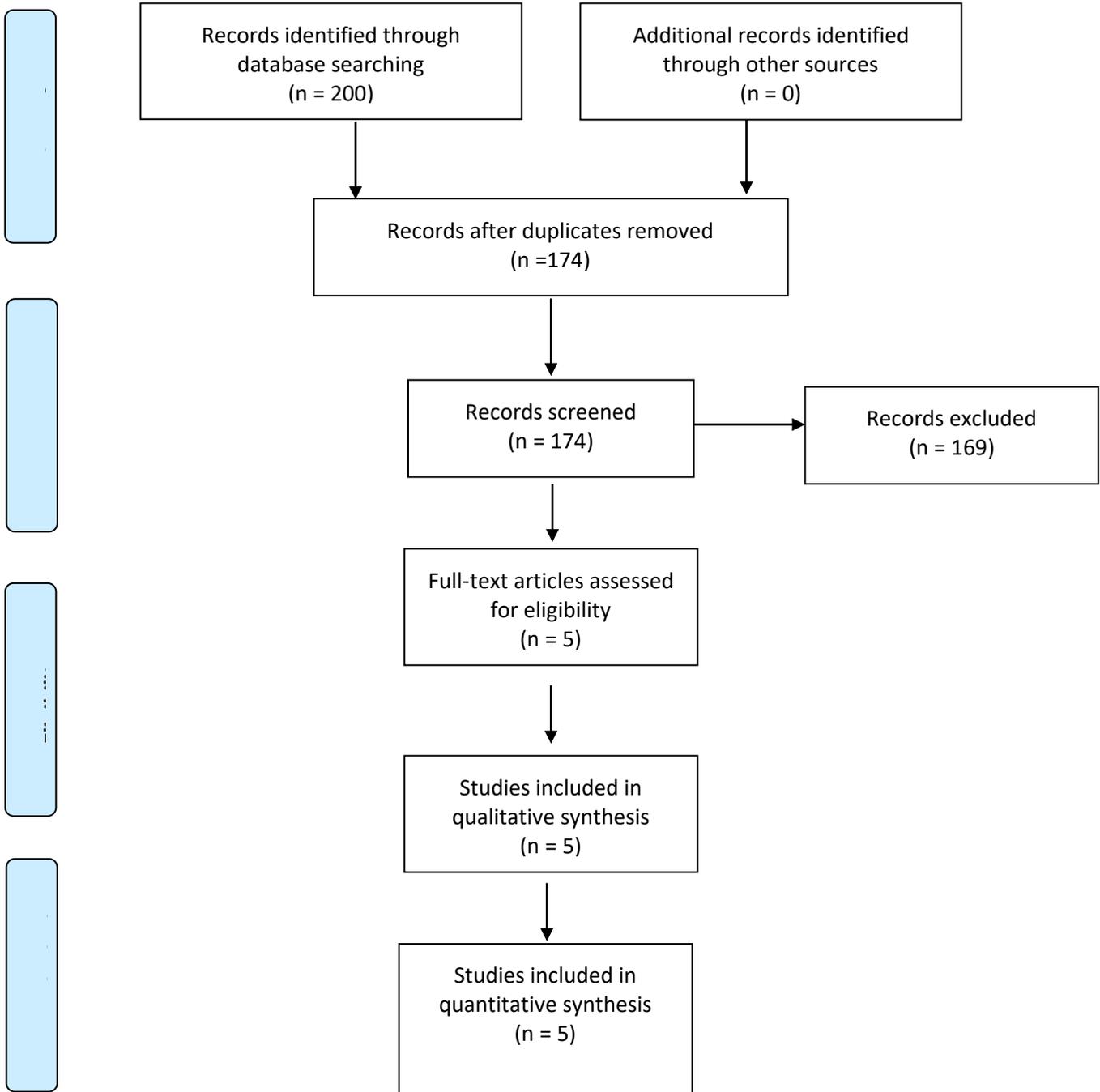


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10 Nei pazienti con polineuropatia indotta da chemioterapici, un approccio valutativo multimodale, che include misurazioni strumentali neurofisiologiche e strumenti patient-based (patient reported outcome, PRO), consente una migliore valutazione della severità della neurotossicità periferica e del suo impatto sulla qualità della vita del paziente rispetto agli strumenti comunemente utilizzati nella pratica clinica (CTCAE)?**



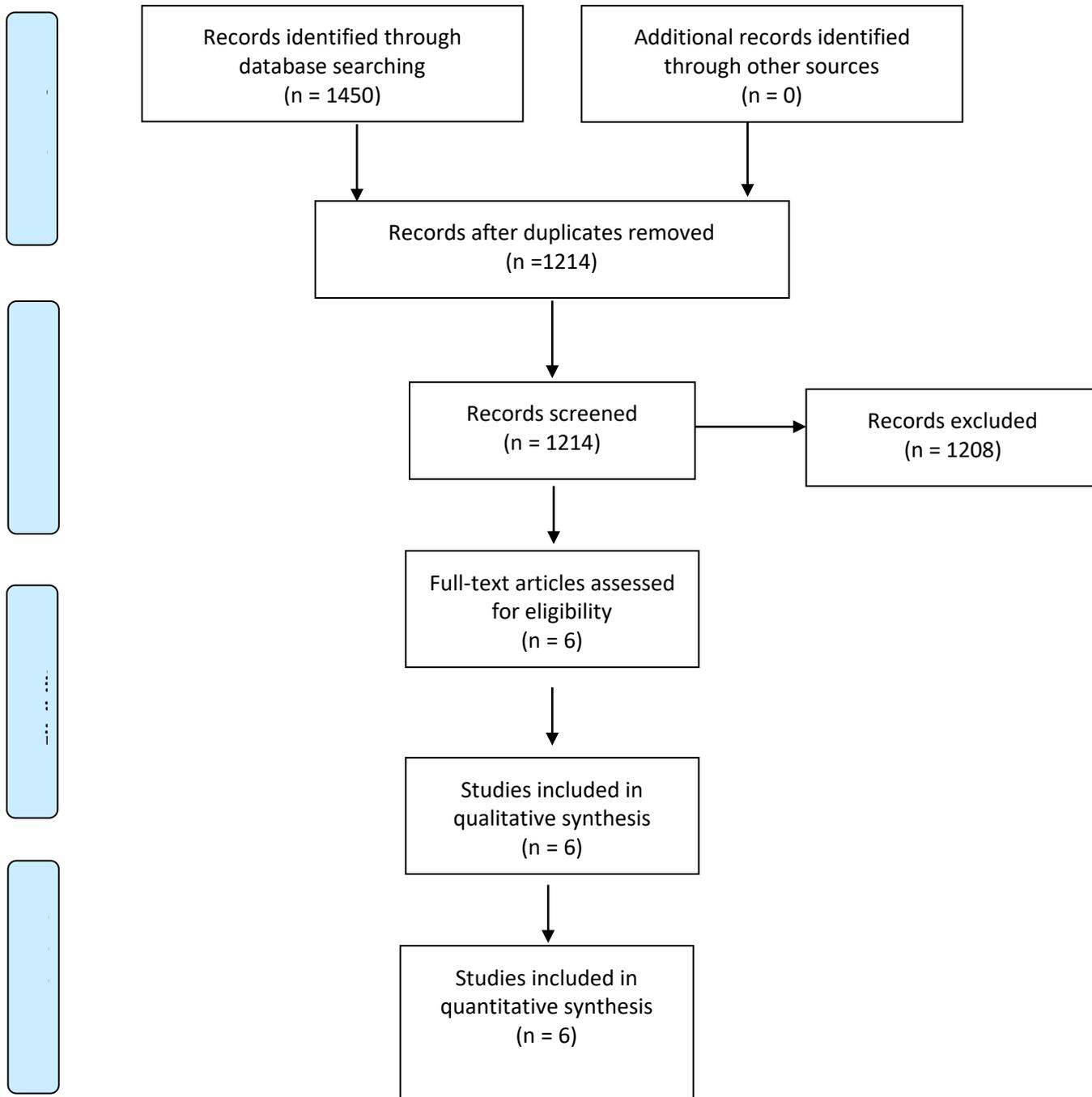


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11 Nei pazienti con dolore neuropatico da polineuropatia indotta da chemioterapici il trattamento farmacologico sintomatico con triciclici, pregabalin, gabapentin o duloxetina è efficace?**



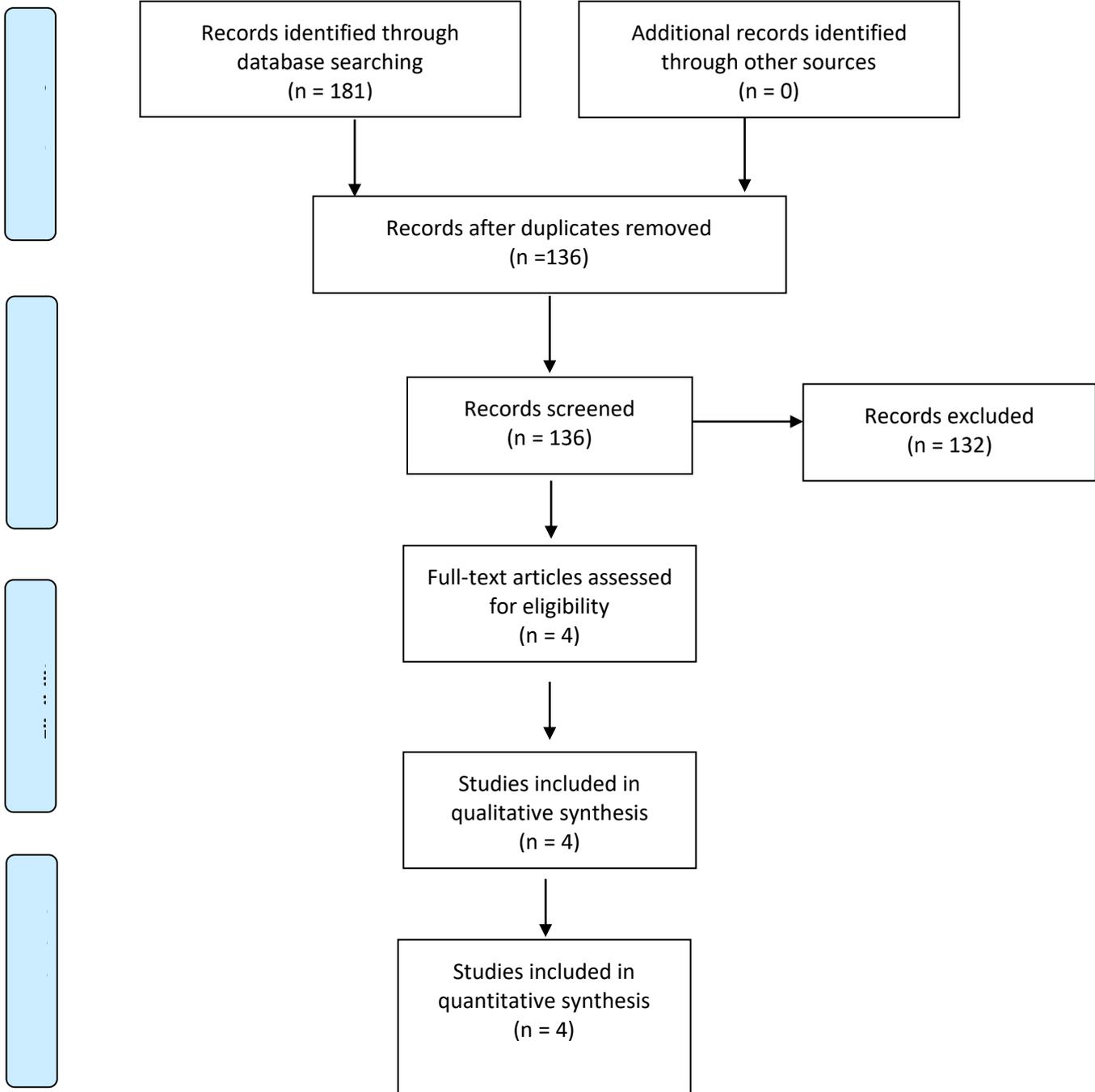


### PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12 & 13





**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q14 L'attività fisica è raccomandata nel trattamento dell'insonnia nei pazienti con anamnesi oncologica e lungoviventi?**

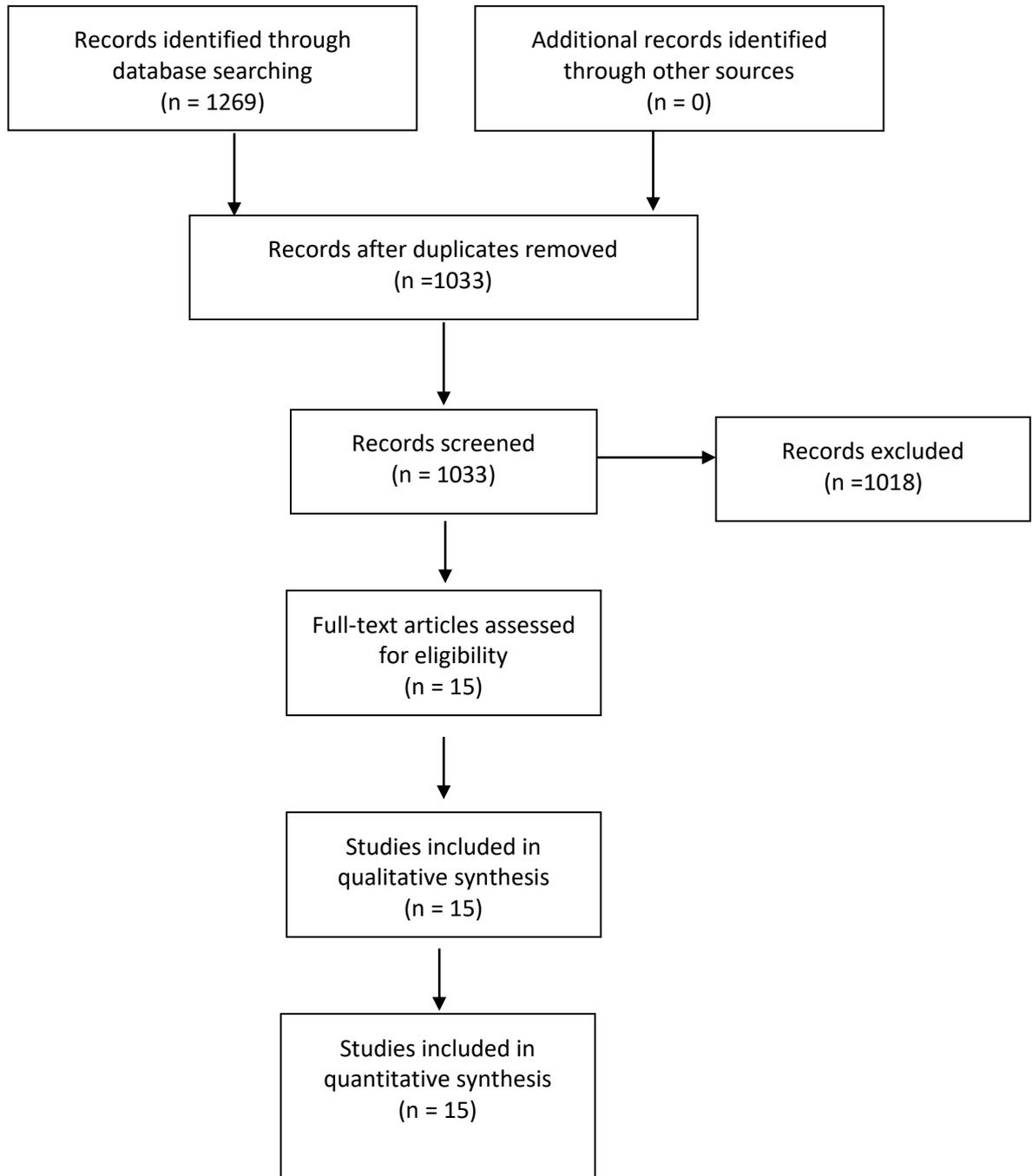




**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q15-18**

Identificati

...

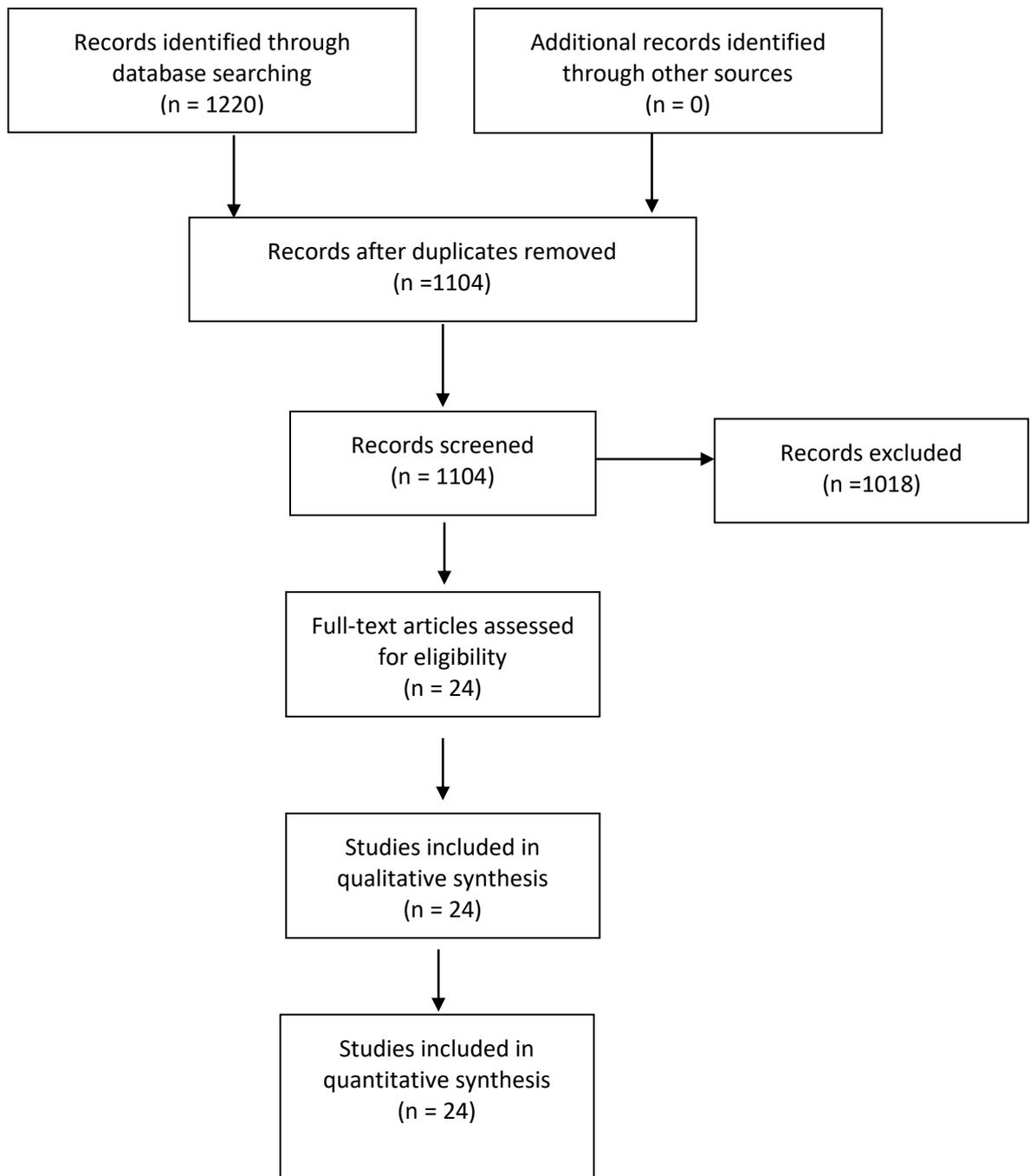




**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q19-21**

Identificati

...

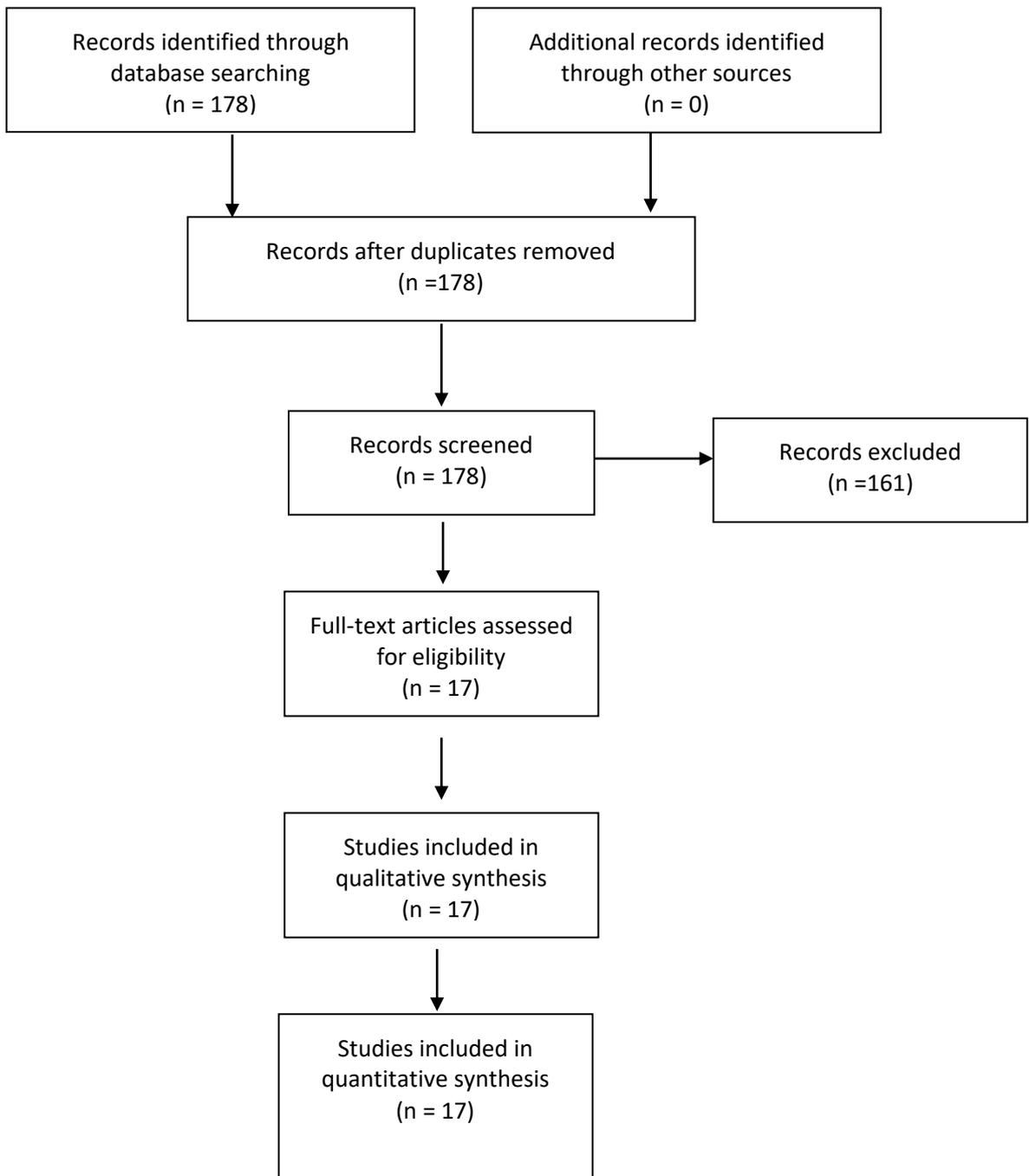




**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q22**

Identificati

...





## Appendice 3: Manuale Metodologico AIOM 2021





Associazione Italiana Oncologia Medica

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

**24 giugno 2021**

## Indice

|  |            |
|--|------------|
| <b>LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE .....</b>   | <b>220</b> |
| 1. FINALITÀ E UTENTI TARGET .....  | 220        |
| 2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM .....  | 220        |
| A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA .....   | 220        |
| B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG .....  | 220        |
| C. METODOLOGIA .....   | 221        |
| D. REVISIONE DEI DOCUMENTI .....   | 225        |
| E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE .....   | 225        |
| F. AGGIORNAMENTO PERIODICO .....   | 225        |
| G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM .....   | 225        |
| H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE .....   | 225        |
| 3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI .....   | 226        |
| 4. BIBLIOGRAFIA .....  | 229        |
| <b>METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM.....</b>  | <b>230</b> |
| 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE .....   | 230        |
| 2. METODOLOGIA SCIENTIFICA .....   | 230        |
| 2.1. Formulazione del Quesito Clinico .....  | 230        |
| 2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche .....                                     | 231        |
| 2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche .....                           | 232        |
| 2.3.1. La descrizione degli studi per esteso   | 232        |
| 2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015 | 232        |
| 2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”  | 234        |
| Qualità dell'evidenza (GRADE) .....  | 235        |
| 2.3.3. Bilancio tra benefici e danni   | 238        |
| 2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)  | 239        |
| 3. Raccomandazioni cliniche .....  | 239        |
| 3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche .....   | 240        |
| 3.2. GRADE-Adolopment .....  | 243        |
| 4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA .....   | 243        |
| 5. CRITICAL APPRAISAL .....  | 243        |
| 6. Voci bibliografiche .....   | 246        |

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

*Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti*

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili. Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

### **1. FINALITÀ E UTENTI TARGET**

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

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

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

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

#### **A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA**

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

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

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

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

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

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

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

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

## C. METODOLOGIA

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per "prendere in considerazione" non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la

maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori.

L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo "non categorico" è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)

- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013*)

Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).

- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi "Come leggere le raccomandazioni").

Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti "ancora aperti". Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

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

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

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

## **D. REVISIONE DEI DOCUMENTI**

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

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

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

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

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

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

## **E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE**

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

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

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

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

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

## **F. AGGIORNAMENTO PERIODICO**

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

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

## **G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM**

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

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

## **H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE**

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



|    |   | "SIGN" | "GRADE" |   |
|----|---|--------|---------|---|
| 1  | Obiettivo generale della LG chiaramente espresso  |        | √       | Espresso nel manuale metodologico   |
| 2  | Quesiti clinici chiaramente definiti  |        | √       |   |
| 3  | Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa                                      |        |         | Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)  |
| 4  | Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti   |        | √       | Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG   |
| 5  | La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa                                    |        | √       | Non in tutte le LG  |
| 6  | Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati   |        | √       | Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)  |
| 7  | Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili   |        | √       | Esplicita ricerca bibliografica   |
| 8  | Criteri espliciti per selezionare le evidenze   |        | √       |   |
| 9  | Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze) | √      | √       |   |
| 10 | Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione  |        | √       | Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE |
| 11 | Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione   |        | √       |   |
| 12 | Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto   |        | √       |   |
| 13 | LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione   |        | √       |   |
| 14 | Procedure di aggiornamento continuo   |        | √       |   |
| 15 | Raccomandazioni specifiche e non ambigue  |        | √       |   |
| 16 | Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione   |        | √       | Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza   |
| 17 | Raccomandazioni chiave facilmente identificabili  |        | √       |   |
| 18 | Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG   |        |         |   |
| 19 | Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica   |        | √       | Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)  |
| 20 | Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG  |        |         |   |
| 21 | Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG  |        | √       | Attraverso il progetto RIGHT  |

|    |   |   |             |
|----|---|---|-------------|
| 22 | Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG | √ |             |
| 23 | Conflitto di interesse registrato e disponibile               | √ | Disponibile |

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

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

|    |   | AIOM               | ECCO | ESMO | ASCO | NCCN |
|----|---|--------------------|------|------|------|------|
| 1  | Obiettivo generale della LG chiaramente espresso  | √                  | √    | √    | √    | NA   |
| 2  | Quesiti clinici chiaramente definiti  | √                  | √    |      | √    | NA   |
| 3  | Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa                                      | √                  | NR   | NR   | √    | NR   |
| 4  | Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti   | √ <sup>&amp;</sup> | NR   | √    | √    | √    |
| 5  | La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa                                    | √ <sup>&amp;</sup> | NR   | NR   | √    | NR   |
| 6  | Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati   | √                  | NR   | NR   | √    | NR   |
| 7  | Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili   | √                  | NR   | NR   | √    | NR   |
| 8  | Criteri espliciti per selezionare le evidenze   | √                  | NR   | NR   | √    | NR   |
| 9  | Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze) | √                  | NR   | NO   | √    | NO   |
| 10 | Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione  | √                  | √    | √    | √    | NR   |
| 11 | Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione   | √                  | NR   | √    | √    | NA   |
| 12 | Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto   | √                  | NR   | √    | √    | NA   |
| 13 | LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione   | √                  | NR   | NR   | √    | NR   |
| 14 | Procedure di aggiornamento continuo   | √                  | √    | √    | √    | √    |
| 15 | Raccomandazioni specifiche e non ambigue  | √                  | √    | √    | √    | NA   |
| 16 | Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione   | √                  | √    | √    | √    | NA   |
| 17 | Raccomandazioni chiave facilmente identificabili  | √                  | √    | √    | √    | NA   |
| 18 | Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG   | NR                 | NR   | NR   | √    | NR   |
| 19 | Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica   | NR                 | NR   | √    | √    | NR   |
| 20 | Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG  | NR                 | NR   | NR   | √    | NR   |
| 21 | Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG  | √                  | NR   | √    | √    | NR   |
| 22 | Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG   | √                  | NR   | NR   | NR   | NR   |
| 23 | Conflitto di interesse registrato e disponibile   | √                  | √    | √    | √    | √    |

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

NR: non riportato; NA: non accessibile

## 7. BIBLIOGRAFIA

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

## b) METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

*Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo*

### 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

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

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

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

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

### 2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

#### 2.1. Formulazione del Quesito Clinico

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

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
- **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

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

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

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

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

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

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

Tab.1: Classificazione degli outcome

## 2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

### La strategia di ricerca

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

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

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

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

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

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

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

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

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi

strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

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

### 2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per

---

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

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

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

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

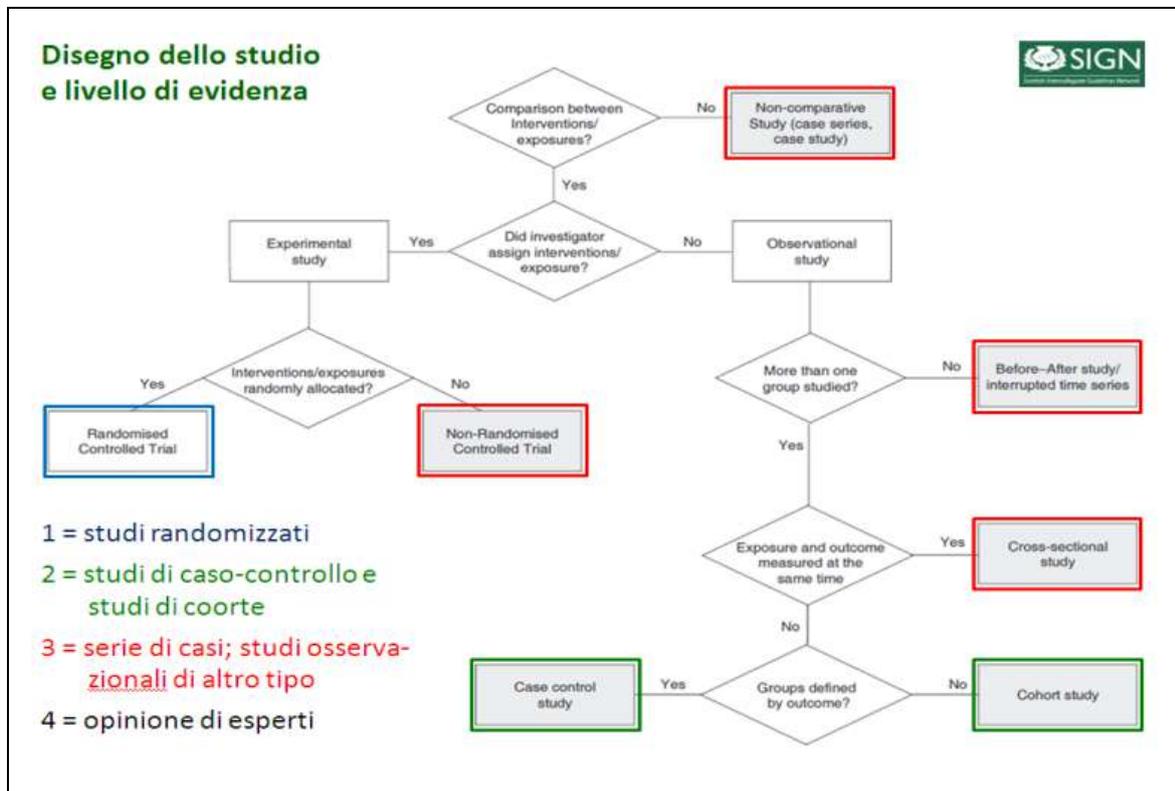


Fig.1

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

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

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

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

### 2.3.2.1. Considerazioni sulla "estrapolazione delle evidenze"

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

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

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

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

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

### c) Qualità dell'evidenza (GRADE)

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

- ✓ **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
  - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
  - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
  - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
    - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)
  - interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
    - altri bias outcome specifici: *crossover*.
  - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
  
- ✓ **Precision** – *valuta la precisione delle stime*:
  - i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
  - nel caso in cui la frequenza dell'evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
  
- ✓ **Directness** – *valuta la diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
  - popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura

- confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l'intervento A con l'intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
  - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
  - Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.

✓ **Consistency** – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).

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

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

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

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

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

---

**Tipo di prove**    **Studio controllato e randomizzato = alta**  
                          **Studio osservazionale = bassa**  
                          **Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso**

---

- A.** Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")
1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio
  2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli)
  3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (*directness*)
  4. Imprecisione o dati insufficienti (*sparse data*) (-1 o -2 livelli)
  5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (*publication e reporting bias*) (-1 o -2 livelli)
- B.** Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")
1. Associazione intervento-*outcome* forte, ovvero con rischio relativo  $>2$  ( $<0,5$ ), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello)
  2. Associazione intervento-*outcome* molto forte, ovvero con rischio relativo  $>5$  ( $<0,2$ ) (+2 livelli)
  3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello)
  4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)
-

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

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

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

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

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

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

### 2.3.3. *Bilancio tra benefici e danni*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

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

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

|                        |   |  |
|------------------------|---|--|
|                        |   | prevalenza dei danni sui benefici)   |
| <b>Forte a Sfavore</b> | “Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione | l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici) |

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

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

### 3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

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

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

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

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

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

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

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

|  |
|--|
| <b>QUESITO xx: .....</b>                                 |
| <b>RACCOMANDAZIONE:</b>                                  |
| Forza della raccomandazione:                             |
| <b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b> |

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

*Sono state rilevate le seguenti limitazioni:  
Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:*

**Implicazioni per le ricerche future:**

**Certezza delle Prove**

La certezza delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:

**Certezza globale delle prove: .....**

**COI:**

### 3.2. GRADE-Adolopment

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

## 4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

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

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

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

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

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

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

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

## 5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

*Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)*

|   |
|---|
| <b>RECLUTAMENTO:</b> rappresentatività dei pazienti |
|---|

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## 6. Voci bibliografiche

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

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

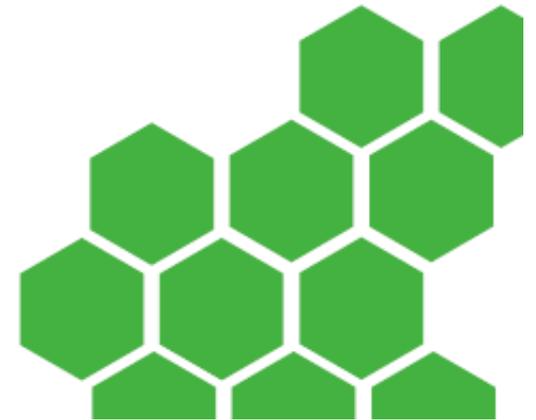
Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

### **Esempio**

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



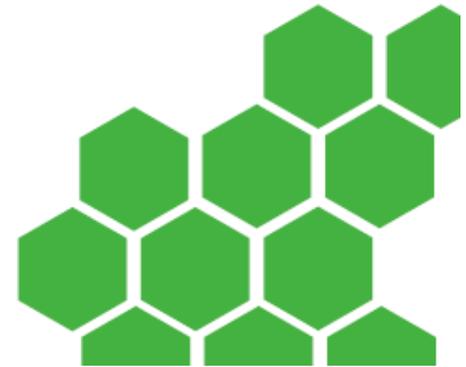
## **Appendice 4: Commenti revisori esterni**



| NOME REVISORE        | REVISIONE PROPOSTA  | OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI   |
|----------------------|---|--|
| Fabrizio Artioli     | Nessuna revisione proposta  | --   |
| Anna Pisanello       | Proposta inserimento voce bibliografica: Marini A, Bernardini A, Gigli GL, Valente M, Muñiz-Castrillo S, Honnorat J, Vogrig A. Neurologic Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. Neurology. 2021 Apr 20;96(16):754-766. doi: 10.1212/WNL.00000000000011795. | Revisione non accettata poiché la ricerca bibliografica non riguardava il trattamento con Immune Checkpoint Inhibitors |
| Elisabetta Iannelli  | Nessuna revisione proposta  | --   |
| Giordano Beretta     | Nessuna revisione proposta  | --   |
| Riccardo Caccialanza | Nessuna revisione proposta  | --   |
| Paola Gaviani        | Nessuna revisione proposta  | --   |
| Giovanni Micallo     | Nessuna revisione proposta  | --   |
| Paolo Pedrazzoli     | Nessuna revisione proposta  | --   |
| Gianmauro Numico     | Nessuna revisione proposta  | --   |
| Fausto Roila         | Nessuna revisione proposta  | --   |
| Armando Santoro      | Nessuna revisione proposta  | --   |



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





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome... PAOLO  
Cognome... TRALONGO  
Qualifica... DIRETTORE  
Ente di appartenenza... ASP SIRACUSA

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: .....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
EISA  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
EISA, SANOFI, Merck, Pfizer, Jansen  
.....  
.....

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

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

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

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

In fede P. T. F. Data 15-12-21



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....SIMONA.....

Cognome.....CARNIO.....

Qualifica.....DIRIGENTE MEDICO IN ONCOLOGIA.....

Ente di appartenenza...AOU SAN LUIGI GONZAGA DI ORBASSANO (TO).....

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

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

--

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

--

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

--

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:..... --.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

--

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

-----

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

--

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

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

In fede.......... Data.....15/10/20.....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Maria Giovanna

Cognome...Pescarenico

Qualifica...Medico Oncologo (dirigente medico ex-primo livello)

Ente di appartenenza.....AUSL Parma Ospedale di Vaio

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

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

NESSUNA.....  
.....

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

NESSUNA.....  
.....

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

NESSUNO.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

NESSUNO.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNA.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

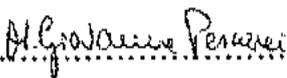
NESSUNA.....

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

NESSUNO.....

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

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

In fede...  Data...05/01/2021.....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....AUGUSTO

Cognome...CARACENI

Qualifica...DIRETTORE S.C. CURE PALLIATIVE, TERAPIA DEL DOLORE E RIABILITAZIONE

Ente di appartenenza...FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI

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

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

...//.....

...//.....

...//.....

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

...//.....

...//.....

...//.....

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

**Pfizer/Eli Lilly Italia Spa (2020) ; Angelini (2019) ; Shionogi (2019) ; Molteni ; Kyowa Kirin (2019);  
Institute de Recherche « Pierre Fabre» (2016) ; Sandoz International GmbH (2016)**

...//.....

...//.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: ...//.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

**Molteni & C Soc Esercizio Spa (2015-2019) ; Ipsen (2015-2019)**

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede...  Data... 07/01/2021.....



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... ANJAZA  
Cognome..... PACE  
Qualifica..... UGOLOLO GO  
Ente di appartenenza..... ISTITUTO TUMORI REGINA ELENA

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
.....  
.....

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

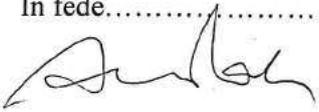
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

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

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

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

In fede..... Data..... 20.9.2021.....





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... MANTA  
Cognome..... BONOTTO  
Qualifica..... M.D., DIRIGENTE NEMRO in ONCOLOGIA  
Ente di appartenenza..... ASUFC S.M. Micaelide P.O. di URMNE

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

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

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

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

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

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

..... NOVARTIS (proprto editoriale)  
..... MSD/AZ (advisory board)  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede..... Data..... 20/9/21.....





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....FRANCESCO.....  
Cognome.....FERRAU.....  
Qualifica.....DIRETTORE.....  
Ente di appartenenza.....ASP Merino.....

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede.....*Taormina* Data.....*20.09.2021*



ASP MESSINA  
OSPEDALE SAN VINCENZO TAORMINA  
Dr. FRANCESCO FERRAU  
Divisione Otorinolaringoiatria  
Codice Empam 300084530J  
Iscri. Ord. Med. CT 7540



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... ELISA  
Cognome..... SPERTI  
Qualifica..... DIRIGENTE MEDICO ONCOLOGIA  
Ente di appartenenza..... A.S.O. UMBERTO I MAURIZIANO TORINO

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

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);  
..... NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.  
..... NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
..... ADVISORY BOARD per MERCK & ANGEN

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

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

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

..... NO .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

..... NO .....

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

..... NO .....

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

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

In fede... Frederic ..... Data... 3/1/2021 .....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....GUGLIELMO.....

Cognome.....FUMI.....

Qualifica.....Dirigente Medico Oncologo 1 livello .....

Ente di appartenenza.....Azienda Ospedaliera Santa Maria della Misericordia - Perugia.....

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

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

...NO.....

.....

.....

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

.....NO.....

.....

.....

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

.....NO.....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede..... Data.....29.01.2021.....





### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome... ALESSIA

Cognome... PEWERINO

Qualifica... SPECIALISTA IN NEUROLOGIA - OSTIOTE DI RICERCA IN NEUROSCIENZE

Ente di appartenenza... DIVISIONE DI NEURO-ONCOLOGIA, UNIVERSITA' E OSPEDALE  
CITA' DELLA SANTE E DELLA SCIENZA, TORINO

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

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

.....  
No  
.....

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

.....  
No  
.....

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

.....  
No  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

NO

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

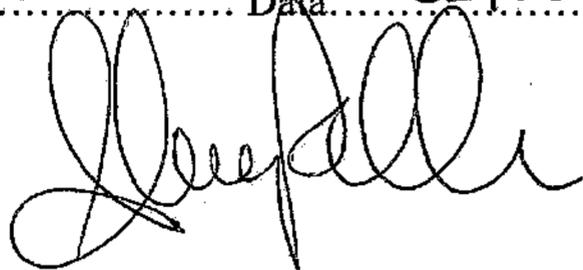
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

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

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

In fede TORINO Data 03/02/2021





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...Matilde.....

Cognome...Leonardi.....

Qualifica...Medico Neurologo....

Ente di appartenenza...Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta...

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

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

No

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

No

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

No

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

..... *No* .....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

..... *No* .....

.....

.....

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

.....

..... *Nulla da segnalare* .....

.....

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

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

In fede..... Data *2.3.2021*.....

*Lehouard*



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... SERGIO .....

Cognome..... ROSSO .....

Qualifica..... DIRETTORE .....

Ente di appartenenza..... S.C. SISTEMA DELLA DIAGNOSTICA E DISTRETTO  
AOU "ROBERTO DELUSCENTIS" NOVARA .....

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

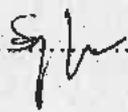
- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
.....  
.....  
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.  
.....  
.....  
.....  
.....

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

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

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

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

In fede  ..... Data 27/9/21 .....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... GIORDANO  
Cognome..... BERETTA  
Qualifica..... DIRETTORE UNITÀ OPERATIVA COMPLESSA  
Ente di appartenenza..... HUMANITAS SPAZZANI BERGAMO

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

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

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

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

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

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

..... ADVISORY BOARD ROCHE, LILLY, SERVIER .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

- SPALLE PER INVITO A CONVEGNI ROCHE, SERVIER, CERGÈNE, IPSEN, SANOFI, MERCK SERONO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

- FINANZIAMENTO ALL'ISTITUZIONE PER PROTOCOLLI RICERCA CLINICA ROCHE, MSD

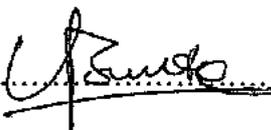
.....

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

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

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

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

In fede.....  ..... Data..... 12 gennaio 2021 .....



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... GIANNINO  
Cognome..... NUYICO  
Qualifica..... DIRETTORE SC  
Ente di appartenenza..... AO S. CROCE E CARLE - CUNEO

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

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



22/1/21



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome... PAOLO .....  
Cognome... PEDRAZZOLI .....  
Qualifica... DIRETTORE STRUTTURA COMPLESSA .....  
Ente di appartenenza... FONDAZIONE IRCCS SANMATTEO .....

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

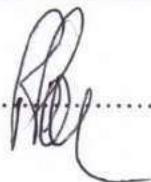
.....  
.....  
.....

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

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

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

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

In fede.....  ..... Data..... 13/1/21 .....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... ARMANDO .....

Cognome..... SANTURO .....

Qualifica..... MEDICO ONCOLOGO-EMATOLOGO .....

Ente di appartenenza..... ISTITUTO CLINICO HUMANITAS-IRCCS - ROZZANO (MI) .....

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

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

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

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

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

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

CONSULENZE: ARQVLE  
PARTICIPAZIONE ADVISORY BOARD: BMS - SERVIER - GILEAD - PFIZER - EISAI  
BAYER - MSD  
PARTICIPAZIONE CONFERENZE: TAKEDA - ROCHE - ABB-VIE - AMGEN - CELGENE - ASTRAZENECA  
LILLY - SANDOZ - NOVARTIS - BMS - SERVIER - GILEAD  
PFIZER - ARQVLE - EISAI

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

In fede.....  
Prof. Armando Santoro

Data..... Ro 22 Anno 24/08/2021



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....FABRIZIO  
Cognome..... ARTIOLI  
Qualifica.....Direttore Medico  
Ente di appartenenza AUSL Modena

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

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

.....

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

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

...

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

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

NO.....  
.....

.....  
...

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....GIOVANNI.....

Cognome.....MICALLO.....

Qualifica.....INFERMIERE.....

Ente di appartenenza.....IRCCS FONDAZIONE "G. PASCALE" - NAPOLI.....

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....  
Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....  
.....  
.....  
.....

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

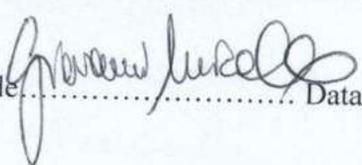
- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
.....  
.....  
.....
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.  
.....  
.....  
.....

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

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

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

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

In fede  Data.....23/09/2021.....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Anna

Cognome Pisanello

Qualifica Neurologo

Ente di appartenenza Arcispedale Santa Maria Nuova Reggio Emilia

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

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

NO

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

NO

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

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

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

.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

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

NO

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

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

In fede  
Anna Pisanello

Data 27/09/2021



Dot.ssa ANNA PISANELLO  
C.F. PSN NNA 63M60 E206T  
S.C. NEUROLOGIA  
A.O. IRCCS-ARCISPEDALE S.M.N. - P.F.



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... **PAOLA**  
Cognome..... **GAVIANI**  
Qualifica..... **DIRIGENTE MEDICO NEUROLOGIA**  
Ente di appartenenza..... **FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO CARLO BESTA**

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

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

..... **no**  
.....  
.....

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

..... **no**  
.....  
.....

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

..... **no**  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

..... *no*  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

..... *no*  
.....  
.....

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

..... *no*  
.....  
.....

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

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

In fede.. *[Signature]* ..... Data.. *20/9/2021*



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... FAUSTO.....  
Cognome..... ROILA.....  
Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO DI ONCOLOGIA MEDICA.....  
Ente di appartenenza..... AZIENDA OSPEDALIERA - UNIVERSITARIA PERUGIA.....

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

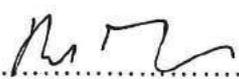
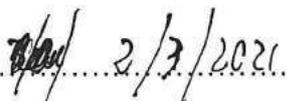
.....  
.....  
.....

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

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

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

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

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



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....RICCARDO

Cognome.....CACCIALANZA

Qualifica.....DIRIGENTE MEDICO II LIVELLO

Ente di appartenenza...FONDAZIONE IRCCS POLICLINICO SAN MATTEO

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

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

.....  
.....

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

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche:  
consulenza scientifica (advisory board, docenza a webinar e convegni) per: ANGELINI, AKERN,  
BAXTER, BBRAUN, ELI LILLY, FRESENIUS KABI, MYLAN, NESTLE' HEALTH  
SCIENCE, NUTRICIA.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica:

collaborazione in ambito di ricerca no profit con supporto economico da parte delle aziende:

BAXTER, NESTLE' HEALTH SCIENCE, NUTRICIA.

.....

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

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

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

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

In fede...



Data.....03/02/2021



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... ELISABETTA  
Cognome..... IANNELLI  
Qualifica..... AVVOCATO  
Ente di appartenenza.....

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....

Numero di azioni:.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

In fede.....

12 feb 2021

Data.....

Elisabetta Ferrelli



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

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

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

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

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

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





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

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

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

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

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

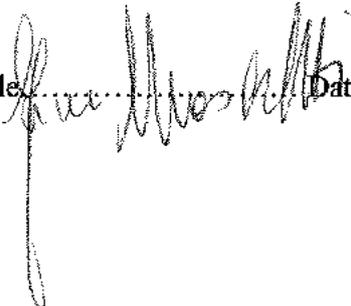
.....  
.....  
.....

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

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

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

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

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



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

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

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

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

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

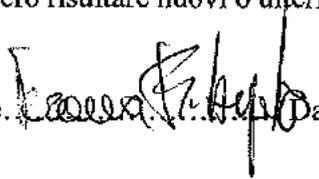
.....  
.....  
.....

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

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

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

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

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



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome ANTONINO GARMELO

Cognome TRALONZO

Qualifica MEDICO SPECIALIZZANDO ONCOLOGIA MEDICA/METODOLOGO

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI PAVIA / ISTITUTO MARIO NESSI

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

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

NO

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

NO

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

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: .....

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

..... NO .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

..... NO .....

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

..... NESSUNO .....

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

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

In fede. *Antoine C. Tzif* Data. *6/9/21* .....



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

**dichiaro**

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

Inoltre

**dichiaro**

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

In fede

Dott. Giordano Beretta  
Presidente AIOM