

Linee guida in oncologia: strumento educativo, giuridico, regolatorio? *Oncological guidelines: an educational, forensic or regulatory instrument?*

Giorgio Lelli*, Federico Lelli**

* U.O. Oncologia Clinica, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara

** Patrocinante presso il Foro di Bologna

Riassunto

Nella pratica clinica la decisione dell'oncologo è dettata dalla esperienza piuttosto che dal ricorso alla valutazione analitica di studi prospettici. Perciò si rende indispensabile la definizione di "linee di comportamento" pratiche dotate di validità, riproducibilità, rappresentatività, applicabilità clinica, chiarezza, con esplicitazione dei livelli di evidenza e della forza delle raccomandazioni. Numerose società scientifiche od organismi nazionali ed internazionali hanno pertanto messo a punto linee guida cliniche, che differiscono notevolmente per numero di patologie considerate, modello adottato, frequenza di aggiornamento, metodo di diffusione. Gli oncologi prestano attenzione alle linee guida e, qualora queste siano ben strutturate, le consultano, le utilizzano ed i loro comportamenti vengono modificati. In ambito medico-legale, le linee guida hanno la valenza di raccomandazioni, prive di valore legale specifico e in nessun modo vincolanti; tuttavia rappresentano lo stato dell'arte e, come tali, possono indirizzare il giudice nella regolamentazione di attività cliniche controverse. L'oncologo comunque non deve essere obbligato ad adottare pedissequamente le raccomandazioni contenute nelle linee guida quando

Summary

In the clinical practice, the oncological decision is based rather on the experience than on the analytical evaluation of prospective studies. Therefore the definition of practice guidelines, based on validity, reproducibility, representativity, clinical feasibility, with clear definition of evidence levels and recommendations strength is mandatory. Thus many scientific societies and national or international authorities have worked out clinical guidelines. They show significant differences about the number of considered neoplastic pathologies, the adopted model, frequency of upgrade, method of distribution. The oncologists carefully pay attention to these guidelines, and they follow them if guidelines are well structured, so their behaviour is modified. In the legal context, guidelines have the value of non-mandatory recommendations, without a specific power, nevertheless they can help the judges in the interpretation of clinical controversies. Oncologists are not forced to adopt literally recommendations and guidelines in the clinical field. The decision to follow them or not is generally on individual basis and it takes into account the specific characteristics of each patient. In this

Received/Pervenuto 4.5.2009 - Accepted/Accettato 29.5.2009

Address/Indirizzo: Giorgio Lelli, Unità Operativa di Oncologia Clinica, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara, C.so Giovecca 203, 44100 Ferrara - Tel. +39/0532-237137 - E-mail: g.elli@ospfe.it

affronta un caso; la decisione di seguirle o meno deve essere presa su una base individuale, tenendo conto delle condizioni specifiche del paziente. In tale contesto, anche chi ha preconizzato l'utilizzo delle linee guida come indicatore per la valutazione della qualità delle prestazioni, condivide che un approccio esclusivamente amministrativo può generare conflittualità e non riflette necessariamente la complessità della pratica clinica. Tale considerazione è largamente condivisa nel mondo dell'oncologia clinica e suggerisce cautela nell'utilizzo esclusivamente regolatorio di linee guida e raccomandazioni. Eur. J. Oncol., 14 (1), 15-21, 2009

Parole chiave: linee guida oncologiche, strumento educativo, strumento giuridico, strumento regolatorio

Premesse

Come è noto, la *Evidence-Based Medicine* (EBM) consiste nell'uso cosciente, esplicito e giudizioso delle migliori evidenze disponibili fino a quel momento, quando si prendono decisioni riguardanti l'assistenza dei singoli pazienti (1). Lo sviluppo della EBM negli anni recenti è stato reso necessario dalla crescita esponenziale del volume e della complessità dell'informazione biomedica, che ha reso sempre più difficile l'aggiornamento professionale per il singolo medico. D'altra parte, la crisi finanziaria dei sistemi sanitari – contemporanea alla crescita della domanda e dei costi dell'assistenza – ha imposto una distribuzione delle risorse in relazione alla documentata efficacia degli interventi sanitari.

Nel contesto dell'oncologia clinica vi è una forte aspirazione da parte dei medici a gestire pazienti possibilmente “ben informati” sulle opzioni diagnostico-terapeutiche, al fine di potere offrire loro speranza senza mai compromettere la concretezza, e tenere sempre conto nella decisione delle preferenze dei pazienti. D'altra parte, l'oncologo clinico desidera fortemente di potere avere sempre la consapevolezza della scelta terapeutica migliore per i propri pazienti ed essere in grado di poterla offrire a loro, ma possibilmente agendo con responsabilità nell'uso delle ri-

context, also who hopes the employment of guidelines as indicators of the quality of medical behaviour, is in agreement with the fact that an exclusively administrative approach could generate conflicts and it does not reflect the complexity of the clinical practice. This statement has been largely approved in clinical oncology and it suggests caution concerning an exclusively regulatory approach to guidelines and recommendations. Eur. J. Oncol., 14 (1), 15-21, 2009

Key words: oncological guide-lines, educational instrument, forensic instrument, regulatory instrument

sorse (2). Tuttavia, nella maggior parte delle circostanze pratiche, la decisione dell'oncologo medico è dettata dalla applicazione della propria esperienza piuttosto che dal ricorso alla valutazione analitica di studi prospettici e di revisioni sistematiche (2). In tale contesto, si rende indispensabile la definizione di “linee di comportamento” pratiche che abbiano la finalità di orientare il modo di agire dell'oncologo clinico. A seguito della emanazione del Decreto legislativo 229/99 e del Piano Sanitario 1998-2000, si è resa evidente l'esigenza di un utilizzo sempre più appropriato delle risorse del Sistema Sanitario Nazionale, al fine di garantire la appropriatezza degli interventi, ridurre al minimo la variabilità decisionale in clinica, equilibrare le carenze di conoscenza e la soggettività decisionale. Il processo di traduzione di questa esigenza in sistemi di linee guida è stato possibile attraverso il coinvolgimento delle Società Scientifiche da parte dell'Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali del Ministero della Sanità (3).

Le linee guida oncologiche come strumento educativo

La creazione di raccomandazioni tecniche esige che le conoscenze disponibili siano correttamente in-

terpretate e delineate (validità); che altri gruppi di esperti cui le stesse informazioni siano rese disponibili giungano più o meno alle stesse conclusioni (riproducibilità); che tutte le discipline più importanti abbiano contribuito allo sviluppo di linee guida (rappresentatività); che il gruppo cui esse sono destinate sia chiaramente definito (applicabilità clinica); che le linee guida utilizzino una terminologia precisa (chiarezza); infine, che sia resa pubblica la documentazione che testimonia come le linee guida sono state sviluppate.

D'altra parte i requisiti fondamentali delle linee guida sono, oltre che di essere basati sull'evidenza e sulla conoscenza delle prove scientifiche disponibili, quelli di realizzare la esplicitazione dei livelli di evidenza e della forza delle raccomandazioni. Idealmente le linee guida dovrebbero attuare una concreta apertura multidisciplinare, essere dotate di flessibilità per poterne consentire l'adattamento alle differenti situazioni locali, garantire una regolarità dell'aggiornamento, ed infine una effettiva applicabilità nella pratica clinica con adeguato monitoraggio ed efficace *audit*. Nella fig. 1 viene riportato l'algoritmo esemplificativo del percorso generale che dovrebbe essere seguito per l'elaborazione di una linea guida.

Nell'ambito dell'Oncologia clinica, da tempo sono state messe a punto, ad opera di diverse Società Scientifiche od organismi nazionali ed internazio-

nali (4-9), linee guida cliniche che sono state elaborate secondo lo schema menzionato. Nella Tabella 1 vengono riportati alcuni esempi di linee guida oncologiche, che come si può notare differiscono notevolmente per quanto riguarda il numero di patologie considerate, il modello adottato, la frequenza di aggiornamento, il metodo di diffusione adottato.

Entrando in maggiore dettaglio per le linee guida elaborate dall'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), la procedura operativa adottata ha seguito le indicazioni riportate dal Manuale metodologico del Programma Nazionale delle Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (3). È stata scelta pertanto la metodologia della *consensus conference*, cercando di formulare, oltre a raccomandazioni utili per la pratica clinica, anche indirizzi per lo sviluppo della ricerca. Ai membri di ogni *panel* sono state perciò fornite le revisioni sistematiche al momento disponibili, ed è stato loro richiesto di recuperare gli studi primari disponibili, attraverso la bibliografia dei lavori da essi pubblicati, o attraverso ricerca "online". Il testo è stato prodotto sottoponendo le varie bozze per via telematica a tutti i membri del *panel*. Tutte le raccomandazioni prodotte sono state validate ulteriormente attraverso votazione da parte di tutti i componenti del *panel*. È stata utilizzata la definizione dei livelli di prova e della forza delle raccomandazioni riportata dal già cita-

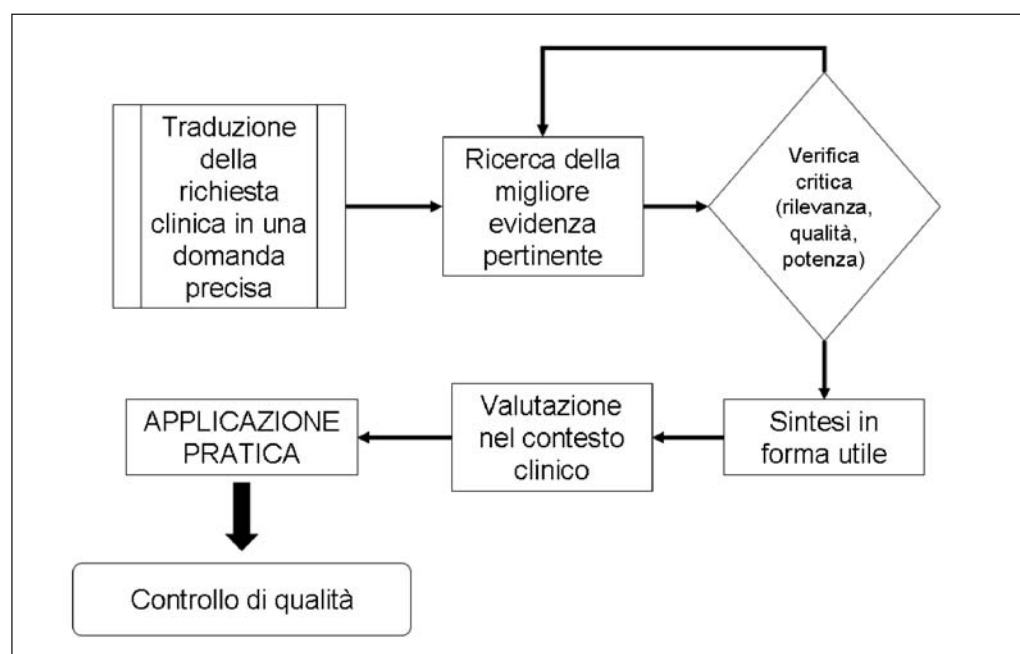


Fig. 1. Procedura di elaborazione di una linea guida (2)

Tabella 1 - Esempificazione di linee guida oncologiche (LGO) elaborate da organismi scientifici

Organismo	N. argomenti (oncologia clinica)	N. argomenti (terapia di supporto)	Modello LGO	Frequenza di aggiornamento	Supporto
AIOM (4)	12	5	Consensus conference	Annuale	O
ASCO (5)	15	8	Consensus conference/ Technology assessment	ND	C + O
ESMO (6)	40	7	Consensus conference	ND	C + O
NCCN (7)	35	11	Revisione sistematica	Annuale (o meno)	O + M
NICE (8)	122	1	Technology assessment	ND	O + C
NCI (9)	161*	24	Revisione sistematica	Mensile	O

Legenda: AIOM = Associazione Italiana di Oncologia Medica; ASCO = American Society of Clinical Oncology; ESMO = European Society of Medical Oncology; NCCN = National Comprehensive Cancer Network; NCI= National Cancer Institute; ND = non definito; O = online; C = cartaceo; M = multimediale; * = compresa patologia oncoematologica e pediatrica

Tabella 2 - Livelli di prova e forza delle raccomandazioni (3)

Livelli di prova

- I Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati.
- II Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato.
- III Prove ottenute da studi di coorte non randomizzati con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
- IV Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi.
- V Prove ottenute da studi di casistica («serie di casi») senza gruppo di controllo.
- VI Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o *consensus conference*, o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di queste linee guida.

Forza delle raccomandazioni

- A L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata. Indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II.
- B Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura o intervento debba sempre essere raccomandata, ma si ritiene che la sua esecuzione debba essere attentamente considerata.
- C Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento.
- D L'esecuzione della procedura non è raccomandata.
- E Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura.

to Manuale (3) riportata nella Tabella 2. La bozza avanzata di ciascuna linea guida è stata infine inviata ad esperti esterni al *panel* e scelti dal gruppo stesso per competenza sull'argomento o su problematiche specifiche. La bozza è stata inviata anche alle società scientifiche di riferimento per un commento ed un avallo delle scelte fatte. È stato chiesto un commento motivato sui contenuti e sulla veste delle linee guida. Ricevuti i commenti degli esperti, il gruppo ha esaminato criticamente ognuno di essi ed ha deciso caso per caso se accettare o meno le osservazioni fatte. Come riportato in Tabella 1, la fre-

quenza di aggiornamento delle linee guida AIOM è annuale.

La ricaduta in termini educativi delle linee guida è stata verificata da numerosi Autori (10-12) ed in tutti i casi si è dimostrato che i medici hanno una attenzione alle linee guida e, qualora queste siano ben strutturate, le consultano, le utilizzano ed i loro comportamenti vengono modificati, anche se alcuni (10) notano che l'assenza di azioni promozionali specifiche, quali gruppi di lavoro, possono essere fattori contrari alla implementazione pratica delle linee guida.

Le linee guida oncologiche come strumento giuridico

La complessità della materia medica rende difficile affermare in modo certo la successione degli eventi in rapporto causale fra loro; per ovviare a tale situazione si deve necessariamente ricorrere alle cosiddette “leggi scientifiche di copertura” in base alle quali la verifica di un evento è invariabilmente accompagnata alla verifica di un’altro evento, o alle leggi statistiche in base alle quali il verificarsi di un evento è accompagnato dal verificarsi di un’altro evento in una certa percentuale di casi (13). Dunque è nell’interesse dei medici e dei pazienti che i sanitari tutelino prima i loro pazienti e poi se stessi adottando scelte diagnostiche riconosciute dalla comunità scientifica, ufficialmente esplicitate e condivise dai pazienti (14).

Le linee guida hanno valore di consiglio di condotta operativa, scaturente dallo studio sistematico degli effetti e dell’efficacia dei procedimenti diagnostico-terapeutici, affinché al medico sia data la possibilità di decidere, pure in tempi brevi, quale sia il tipo di assistenza più adatta nei confronti di particolari casi clinici nel pieno rispetto dell’autonomia del paziente, che deve sempre esprimere il proprio consenso (15). Con il loro contributo scientifico le linee guida, in virtù delle loro caratteristiche di formazione, potrebbero divenire strumenti importanti nella fase di ricostruzione di un’ipotesi causale, utili nel dirimere difficoltose ricostruzioni dell’evento dannoso; la loro adozione verrebbe, secondo un alto grado di probabilità, ad impedirne il suo verificarsi.

Sotto un diverso aspetto le linee guida fornirebbero un notevole contributo al Giudice, oltre che agli esperti da questo nominati, nella valutazione della corretta condotta medica; il Magistrato, infatti, deve ripercorrere il comportamento medico e la sua aderenza alle regole di copertura elaborate secondo criteri di rappresentatività e prevedibilità dell’evento lesivo, oltre che dalle regole di comportamento adottate in via generale ed astratta dall’ordinamento (13).

Ciò che si auspica è una metodologia che riporti al centro il criterio scientifico a tutela del medico, ma anche del paziente, e un criterio che renda l’evidenza scientifica comprensibile e fruibile anche da altri, non tecnici (16).

Attualmente nell’ambito medico-legale, le linee

guida hanno la valenza di mere raccomandazioni, prive di alcun valore legale specifico e in nessun modo vincolanti; tuttavia rappresentano lo stato dell’arte e, come tali, possono indirizzare il giudice nella regolamentazione di attività cliniche controverse, o servire da base per i pareri dei consulenti tecnici di parte e d’ufficio (17). Il medico comunque, non deve essere obbligato ad adottare pedissequamente le raccomandazioni contenute nelle linee guida quando affronta un caso da esse disciplinate; la decisione da parte del sanitario di seguirle o meno deve essere presa su una base individuale, tenendo conto delle condizioni specifiche del paziente.

La medicina, infatti, non può e non deve essere ridotta a meccanica applicazione di norme di comportamento poiché deve essere sempre assicurato al singolo medico il potere-dovere di scegliere secondo scienza e coscienza. Il medico può e deve discostarsi dalle linee guida quando ne ravvisi la necessità, tenuto conto delle particolarità del caso concreto chiamato ad affrontare. La sfida che le linee guida devono affrontare è la necessità di mantenersi costantemente aggiornate ed in linea con le continue scoperte scientifiche e con il continuo evolversi dell’opinione pubblica.

L’introduzione delle linee guida o dei protocolli nella moderna medicina, non può essere totalmente assimilato al modello economico da cui traggono origine e per il quale queste “istruzioni di lavoro” hanno il ruolo fondamentale di contribuire alla ottimizzazione delle prestazioni e dei risultati, attraverso il loro costante aggiornamento e verifica, avvalorati da specifici controlli di qualità (15). Il medico deve sempre poter disporre liberamente delle informazioni a sua disposizione per offrire un’assistenza clinica valida che nasce da un’attenta valutazione personale; le linee guida possono fornire un prezioso contributo al sanitario quando si limitano ad evitare che egli commetta possibili errori od omissioni, superare situazioni di potenziale conflitto, migliorare l’assistenza e, di conseguenza, lo stato di salute dei pazienti.

In nessun caso l’obbedienza facoltativa alle linee guida può esonerare dalla responsabilità personale dell’operatore medico, se lo stesso non tiene conto delle normali regole della prudenza dettate dalla scienza e dall’esperienza (15).

Nei sistemi legislativi quali quello britannico o quello statunitense, la richiesta di risarcimento da

parte del querelante per quanto riguarda la negligenza nella pratica medica deve basarsi su tre punti fondamentali: il diritto del querelante alla cura, la violazione di questo diritto provocata dalla mancata somministrazione della cura standard appropriata e la prova che il querelante è stato effettivamente danneggiato da questa mancanza (17). In questi ordinamenti è nell'ambito della presentazione della dimostrazione relativa allo standard di cura richiesto che si può arrivare alla considerazione e revisione di una linea guida ed alla sua applicabilità.

Nel sistema organizzativo anglosassone è data grande importanza all'impiego delle linee guida (*guidelines*) o dei protocolli: essi possono assumere valore di criteri valutativi del livello di preparazione dei medici e termini di riferimento in sede di giudizio o di confronto tra diversi pareri forniti dai periti (15). Il semplice fatto che un protocollo o delle linee guida per la cura di una particolare condizione esistano, di per sé non stabilisce che l'aderirvi sia ragionevole in tutte le circostanze o che il non farlo costituisca negligenza.

Dato che la cura della salute che si adegua alle linee guida sta diventando consuetudinaria, agire al di fuori delle indicazioni in esse contenute può esporre il medico alla possibilità di essere considerato negligente, a meno che egli possa provare una specifica giustificazione per quella determinata circostanza (18).

Le linee guida oncologiche come strumento regolatorio

L'Autore da molti citato come principale teorico della *evidence-based medicine* e dell'utilità delle linee guida (1) afferma che la EBM "...non è il libro di ricette di cucina della medicina...", e che l'evidenza non potrà mai sostituire l'esperienza clinica individuale nel valutare l'applicabilità dell'evidenza stessa al singolo caso clinico. Vi è un rischio concreto che qualora il punto di vista della maggioranza si trasformi automaticamente in legge sanitaria su come praticare la medicina, possa conseguire per il medico la compromissione della capacità di affrontare situazioni specifiche e diverse. Un'assistenza regolamentata in questo modo finirebbe per perdere flessibilità, con la conseguente impossibilità ad adattarsi al caso specifico.

Inoltre se si venissero a codificare in modo rigido le indicazioni sanitarie contenute nelle linee guida, si raggiungerebbe il risultato di impedire la possibilità di scelta data al medico e al paziente tra trattamenti alternativi. Le linee guida puntano ad elevare il livello tecnico-scientifico delle competenze mediche uniformandole al grado più alto possibile partendo dal presupposto che si possa insieme migliorare la qualità dell'assistenza offerta agli utenti e, per via dell'uniformità di scelta, semplificare anche il controllo di gestione e ridurre le spese. Se è bene di per sé innalzare il grado di preparazione dei medici, non è sempre detto che l'uniformità delle scelte migliori di per sé stessa la qualità dell'assistenza (14).

In tale contesto, anche da parte di chi (19) ha preconizzato l'utilizzo delle linee guida come indicatore per la valutazione della qualità delle prestazioni, viene ammesso che un approccio esclusivamente amministrativo possa generare conflittualità e non rifletta necessariamente la complessità della pratica clinica. Tale considerazione è largamente condivisa nel mondo dell'oncologia clinica, e suggerisce cautela nell'utilizzo esclusivamente regolatorio di linee guida e raccomandazioni.

Vi sono tuttavia in alcune realtà Regionali, fra le quali la nostra (20), esperienze positive di elaborazione da parte di Enti Regolatori di "raccomandazioni" oncologiche basate su di una metodologia rigorosa e validata (21, 22), che pur avendo una finalità prevalentemente regolatoria, potranno tradursi in un miglioramento della qualità assistenziale, purché siano monitorate adeguatamente nella loro applicazione pratica con attenzione non solamente ai risvolti economicistici ma valorizzando l'esperienza dei clinici.

Conclusioni

È evidente da quanto descritto, che le linee guida rivestono un ruolo importante nel riassumere la forza dell'evidenza per l'efficacia delle strategie di trattamento nel contesto clinico, in relazione alla valutazione di rischi e costi. È inoltre evidente che le raccomandazioni possono introdurre elementi di chiarezza nel rapporto con il paziente ed allo stesso tempo possono offrire maggiori garanzie di copertura per l'operatore medico.

Inoltre, il contesto delle linee guida in oncologia clinica risulta essere in continuo sviluppo. Riferendoci in particolare alle esperienze maturate in ambito nazionale (AIOM), è necessario che vengano intensificati gli sforzi per migliorare il coordinamento nella produzione delle linee guida (uniformando sempre di più stile, formato, schema), ed inoltre che le affermazioni non suffragate da evidenza scientifica siano chiaramente indicate come opinioni degli estensori. Ancora, obiettivo delle Società Scientifiche nello stilare linee guida dovrebbe essere quello di realizzare la multidisciplinarietà ed una maggiore integrazione con la ricerca clinica.

Una metodologia basata su un *background* culturale condiviso appare infine uno strumento idoneo a favorire inoltre il colloquio tra la parte medica e quella giuridica, al fine di garantire sempre più gli interessi dei medici, i quali devono avere il diritto di conoscere preventivamente i limiti comportamentali oltre i quali si rischia di accedere alla sfera di responsabilità, e gli interessi dei pazienti di poter contare su un livello minimo garantito di efficacia. Un buon andamento dell'amministrazione sanitaria si dovrebbe collegare sempre più a parametri oggettivi e condivisibili per la valutazione dell'operato dei singoli e della risposta globale del sistema, allo scopo di garantire livelli adeguati di efficienza nonché una corretta ed equilibrata distribuzione delle risorse.

Bibliografia

1. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, *et al.* Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *Br Med J* 1996; 312: 71-2.
2. Lyman GH. Evidence-Based Oncology Meets Clinical Experience: Challenges and Opportunities. *ASCO Educational Book* 2001: 263-71.
3. Istituto Superiore di sanità, Agenzia per i Servizi Sanitari regionali: Programma nazionale per le Linee Guida: Manuale Metodologico, 2004. <http://www.pnlg.it>
4. http://www.aiom.it/it/OncologiaMedica/Lineeguida.asp?SelectionMenu=-2&Submenu1=-30&id_session=FF2A49ED5D20409B8D01AA1E18FB3C56
5. <http://www.asco.org/ASCO/Quality+Care+%26+Guidelines/Practice+Guidelines/Clinical+Practice+Guidelines>
6. <http://www.esmo.org/resources/clinicalguidelines/>
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp
8. NHS. Published clinical guidelines. <http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=ByType&type=2&status=3&p=off>
9. <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq>
10. Sacerdote C, Pagano E, Ponti A, *et al.* The physicians' view on the utility and impact of oncological guidelines in clinical practice. A survey of Piedmont physicians *Epidemiol Prev* 2007; 31 (1): 34-8.
11. Graham ID, Brouwers M, Davies C, *et al.* Ontario doctors' attitudes toward and use of clinical practice guidelines in oncology. *J Eval Clin Pract* 2007; 13 (4): 607-15.
12. Barni S, Venturini M, Beretta GD, *et al.* Agreement between oncology guidelines and clinical practice in Italy: the 'right' program. A project of the Italian Association of Medical Oncology (AIOM). *Ann Oncol* 2007; 18 Suppl 6: 179-84.
13. Valmassoi G. Le Linee guida nella pratica clinica. Considerazioni giuridiche. *Minerva Anestesiol* 2000; 66: 479-85.
14. De Caprio L, Quagliata L, Trassi M, *et al.* I medici e le Linee guida in medicina. Che ne pensano i medici di un policlinico universitario? http://www.istitutobioetica.org/ricerche/discussioni/linee%20guida/linee_guida_in_medicina.htm
15. Boccardelli G. La responsabilità professionale del medico per l'impiego delle "Linee guida" o dei "Protocolli" d'uso interno. http://www.eurom.it/medicina/sm/sm_19_2_25.html
16. Papa A. Cardiologia e malapratica medica: verso una metodologia possibile. Il ruolo delle linee guida. *Cardiologia ambulatoriale* 2005; 2: 95-8.
17. Schwartz PJ, Breithardt G, Howard AJ, *et al.* Implicazioni legali delle linee guida mediche. Una Task Force della Società Europea di Cardiologia. *Ital Heart J Suppl* 2000; 1 (12): 1632-8.
18. Hurwitz B. How does evidence based guidance influence determinations of medical negligence? *Br Med J* 2004; 329: 1024-8.
19. Grilli R. Le linee-guida nell'era dell'assistenza basata sulle prove di efficacia: da semplici raccomandazioni a politiche assistenziali condivise. In: *La medicina delle prove di efficacia. Potenzialità e limiti della evidence-based medicine.* Liberati A Ed. Il pensiero Scientifico, 1997, 97-111.
20. Appropriatelyzza di indicazione ed uso dei farmaci oncologici. http://asr.regione.emilia-romagna.it/wcm/asr/ricinn/prier/gr_v/pr_oncologia/stpr_farmaci_onco.htm
21. De Palma R, Liberati A, Ciccone G, *et al.* Developing Clinical Recommendations for Breast, Colorectal, and Lung Cancer Adjuvant Treatments Using the GRADE System: A Study From the Programma Ricerca e Innovazione Emilia Romagna Oncology Research Group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1033-9.
22. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al.* GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924-6.

