



Tumori associati ai geni della ricombinazione omologa

Aggiornata a maggio 2025

[illegible]



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 10 marzo 2026

Coordinatore

Antonio Russo **AIOM** - Oncologia Medica - Dipartimento di Medicina di Precisione in Area Medica, Chirurgica e Critica (Me.Pre.C.C.), Università di Palermo

Segretaria

Lorena Incorvaia **AIOM** - Oncologia Medica - Dipartimento di Medicina di Precisione in Area Medica, Chirurgica e Critica (Me.Pre.C.C.), Università di Palermo

Componenti del panel di esperti

Giordano Beretta	AIOM	Dipartimento Onco-ematologico, UO Oncologia Medica - ASL Pescara, Presidio Ospedaliero Pescara
Giuseppe Brancatelli	SIRM	Sezione di Scienze Radiologiche, Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica avanzata, Università di Palermo
Fiamma Buttitta	SIAPEC/IAP	Anatomia patologica, Dipartimento di Scienze mediche, orali e biotecnologiche, Università degli Studi G. d'Annunzio, Chieti e Pescara
Ettore Capoluongo	SIBioC	Dipartimento di Eccellenza in Medicina Molecolare e Biotecnologie Mediche, Università Federico II, Napoli; UOC Patologia Clinica, Ospedale San Giovanni Addolorata, Roma
Anita Caruso	SIPO	UOSD Psicologia, IRCCS Istituto Nazionale Tumori Regina Elena, Roma
Isabella Castellano	SIAPEC/IAP	Anatomia Patologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
Marcello Ciaccio	SIBioC	Istituto di Biochimica Clinica, Medicina Molecolare Clinica e Medicina di Laboratorio, Dipartimento di Biomedicina, Neuroscienze e Diagnostica Avanzata, Università degli Studi di Palermo
Maurizio Colecchia	SIAPEC/IAP	Università Vita-Salute San Raffaele, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano
Adriana Cordova	SICPRE	Chirurgia Plastica - Dipartimento di Medicina di Precisione in Area Medica, Chirurgica e Critica (Me.Pre.C.C.), Università di Palermo
Giovanni Corso	SICO	Divisione di Senologia Chirurgica, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano; Dipartimento di Oncologia ed Emato-oncologia, Università degli Studi di Milano
Laura Cortesi	AIOM	Dipartimento di Oncologia ed Ematologia, AOU Policlinico Di Modena
Giuseppe Curigliano	AIOM	Dipartimento di Oncologia ed Emato-oncologia, Università degli Studi di Milano; Divisione di Sviluppo Nuovi Farmaci per Terapie Innovative, Istituto Europeo di Oncologia IRCCS, Milano
Ugo De Giorgi	AIOM	Oncologia Universitaria, Dip. Medicina Sperimentale, Università del Salento, Ospedale Fazzi, Lecce
Romano Danesi	SIF	Dipartimento di Oncologia ed Emato-oncologia, Università "La Statale", Milano
Marzia Del Re	SIF	Farmacologia Clinica e Farmacogenetica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa
Floriana Di Bella	SIMG	MMG, ASP 6, Palermo

Vito Di Marco	SIGE	Gastroenterologia, Dipartimento Biomedico di Medicina Interna e Specialistica (Di.Bi.M.I.S.), Università di Palermo
Matteo Fassan	SIAPEC/IAP	Università degli Studi di Padova; Istituto Oncologico Veneto (IOV) IRCCS, Padova
Alberta Ferrari	ANISC	SSD Chirurgia dei Tumori Eredo-famigliari, Dipartimento Chirurgico/Breast Cancer Centre, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia
Antonio Galvano	AIOM	Oncologia Medica, Dipartimento di Medicina di Precisione in Area Medica, Chirurgica e Critica (Me.Pre.C.C.), Università di Palermo
Antonella Gambale	SIGU	Genetica Medica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio e Trasfusionale, Azienda Ospedaliera Universitaria Federico II, Napoli
Maurizio Genuardi	SIGU	Dipartimento di Scienze della Vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore; UOC Genetica Medica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma
Paola Ghiorzo	SIGU	Genetica dei Tumori Rari, IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova; Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi di Genova
Valerio Gristina	AIOM	Oncologia Medica, Dipartimento di Medicina di Precisione in Area Medica, Chirurgica e Critica (Me.Pre.C.C.), Università di Palermo
Domenica Lorusso	AIOM	Humanitas San Pio X, Milano; Humanitas Università, Rozzano (MI)
Umberto Malapelle	SIAPEC/IAP	Dipartimento di Sanità Pubblica, Università degli Studi Federico II, Napoli
Claudia Marchetti	SIGO	Ginecologia Oncologica, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS; Università Cattolica del Sacro Cuore
Cristina Olini	AIFET	Oncologia, AULSS5 Polesana, Regione Veneto
Laura Ottini	AIOM	Dipartimento di Medicina Molecolare, Sapienza Università di Roma
Salvatore Paiella	AISP	Chirurgia del Pancreas, Istituto del Pancreas, Università degli Studi di Verona
Barbara Pasini	SIGU	Genetica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Torino
Elisabetta Razzaboni	SIPO	UODS di Psicologia Ospedaliera, AOU di Modena
Enrico Ricevuto	AIOM	Assistenza Oncologica Territoriale, Ospedale San Salvatore, L'Aquila, ASL1 Abruzzo; Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università di L'Aquila
Giovanni Scambia	SIGO	Ginecologia ed Ostetricia, Dipartimento per la Tutela della Salute della Donna e della Vita Nascente, Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma
Nicola Silvestris	AIOM	UOC Oncologia Medica, IRCCS Istituto Tumori "Giovanni Paolo II", Bari
Alchiede Simonato	SIU	Urologia, Dipartimento di Medicina di Precisione in Area Medica, Chirurgica e Critica (Me.Pre.C.C.), Università di Palermo

Pierosandro Tagliaferri	AIOM	Oncologia Medica, Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università Magna Graecia di Catanzaro e AOU Renato Dulbecco, Catanzaro
Maria Grazia Tibiletti	AIFET	Centro di Ricerche tumori eredo-familiari, Università degli Studi dell'Insubria, Varese
Daniela Turchetti	SIGU	Genetica Medica, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna
Ines Zanna	AIOM	Genetica Medica, Dipartimento di Discipline Chirurgiche, Anatomiche ed Oncologiche, Istituto per lo studio e la prevenzione di rete oncologica (ISPRO), Firenze
Gianfranco Zannoni	SIAPEC/IAP	Anatomia Patologica Generale, Dipartimento Scienze della Salute della Donna, del bambino e di Sanità pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma
Rappresentanti pazienti		
Ornella Campanella	aBRCAdabra ETS	Presidente aBRCAdabra ETS
Salvatore Testa	Mutagens	Presidente Fondazione Mutagens ETS

Revisori

Sergio Bracarda	SIUrO	Oncologia Medica e Traslazionale, Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni
Stefania Gori	AIOM	Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)
Matteo Lambertini	AIOM	Oncologia Medica, IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino, Genova; DIMI, Università degli Studi di Genova
Antonio Marchetti	SIAPEC/IAP	Anatomia Patologica, Ospedale "SS. Annunziata", Chieti
Nicola Normanno	SIC	IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) "Dino Amadori", Meldola (FC)
Filippo Pietrantonio	AIOM	Oncologia Medica Gastroenterologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
Carmine Pinto	FICOG	Oncologia Medica, IRCCS-Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia
Stefania Sciallero	AIOM	Oncologia Medica, IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Gruppo metodologico

Michela Cinquini

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

Veronica Andrea Fittipaldo

Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri
IRCCS – Ricerca bibliografica

Antonino Carmelo Tralongo

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

Indice

Come leggere le raccomandazioni	6
Scopo e obiettivi della Linea guida	8
1. Introduzione	11
2. Sindrome di predisposizione ereditaria ai tumori associata ai geni <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i>	14
2.1 Inquadramento generale	14
2.2 Criteri di invio alla consulenza genetica (CG)	14
2.3 Il test genetico	16
2.4 Spettro di tumori coinvolti	17
2.5 Diagnosi differenziale con altre sindromi di predisposizione ereditaria	18
3. Sindromi di predisposizione a tumori associate ad altri geni correlati alla ricombinazione omologa	20
3.1 I test HRD come strumento predittivo di efficacia di terapie antitumorali	21
4. Le strategie di riduzione del rischio (prevenzione primaria)	23
4.1 Tumori della mammella	23
4.2 Tumori dell'ovaio	24
4.3 Tumori della prostata	25
4.4 Tumori del pancreas	26
5. I programmi di sorveglianza clinico-strumentale	35
5.1 Tumori della mammella	35
5.2 Tumori dell'ovaio	37
5.3 Tumori della prostata	39
5.4 Tumori del pancreas	40
6. Il test BRCA come strumento predittivo di efficacia di terapie antitumorali	47
6.1 Tumori della mammella	47
6.2 Tumori dell'ovaio	50
6.2.1 Tipologie di test	51
6.3 Tumori della prostata	52
6.4 Tumori del pancreas	53
7. Gli interventi psicologici nel percorso di consulenza genetica	58
Bibliografia	59
<i>Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile ed evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)</i>	<i>66</i>
<i>Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi</i>	<i>81</i>
<i>Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM</i>	<i>89</i>
<i>Appendice 4: Commenti dei revisori esterni</i>	<i>116</i>
<i>Appendice 5: Conflitti di interesse</i>	<i>118</i>

Come leggere le raccomandazioni *

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

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

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



(1) QUALITÀ GLOBALE DELLE PROVE: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

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

(2) RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

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

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

(3) FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

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

CONFLITTO DI INTERESSE

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

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

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

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

GRADE = Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation.

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

Scopo e obiettivo 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 Fondazione AIOM opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee guida, in attesa di produrre anche Linee guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO. Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la qualità delle prove è stata valutata secondo il metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

La presente Linea guida ha, come membri stabili del panel, due rappresentanti dei pazienti, che sono coinvolti nel processo di produzione a partire dalla formulazione dei quesiti clinici fino alla votazione della forza della raccomandazione.

La Linea guida AIOM “Sindromi di predisposizione ereditaria ai tumori: Tumori associati ai geni della ricombinazione omologa” ha lo scopo generale di formulare le raccomandazioni relativamente a: la sindrome di predisposizione ereditaria ai tumori associata ai geni *BRCA1* e *BRCA2* (capitolo 2), inclusi i criteri di invio alla consulenza genetica (CG), il test genetico, lo spettro di tumori coinvolti e la diagnosi differenziale con altre sindromi di predisposizione ereditaria; le sindromi di predisposizione a tumori associate ad altri geni correlati alla ricombinazione omologa (capitolo 3); le strategie di riduzione del rischio (capitolo 4); i programmi di sorveglianza clinico-strumentale (capitolo 5); il test BRCA come strumento predittivo di efficacia delle terapie antitumorali (capitolo 6); gli interventi psicologici nel percorso di consulenza genetica.

Le principali aree di incertezza vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE.

Gli obiettivi specifici della Linea guida sono: a) migliorare l'appropriatezza prescrittiva dei test genetici e degli esami previsti nell'ambito dei programmi di sorveglianza clinico-strumentale; b) implementare l'identificazione tempestiva dei portatori di varianti patogenetiche (VP) sia nella popolazione dei pazienti oncologici che nei familiari sani (test a cascata), al fine di consentire scelte terapeutiche personalizzate e specifici percorsi di sorveglianza e prevenzione; c) ridurre la morbidità dei tumori associati a VP dei geni *BRCA1/2* e di altri geni della ricombinazione omologa, attraverso l'implementazione di strategie di riduzione del rischio (ad es. salpingo-ooforectomia e/o mastectomia di riduzione del rischio, quando indicate) e di programmi di sorveglianza appropriati; d) contribuire alla riduzione della mortalità cancro-specifica nei gruppi in cui esistono evidenze di beneficio delle strategie preventive e di sorveglianza intensiva; e) promuovere decisioni condivise e supporto psicologico adeguato per soggetti con sindromi di predisposizione a tumori associate ai geni della ricombinazione omologa e per i loro familiari.

La popolazione a cui la Linea guida si rivolge è rappresentata da soggetti (con diagnosi oncologica o sani) con sospetta predisposizione ereditaria allo sviluppo di tumori associati ai principali geni della ricombinazione omologa, e che necessita di inquadramento diagnostico attraverso la consulenza genetica, oltre che da soggetti ad alto rischio oncologico con accertata predisposizione ereditaria in quanto portatori di varianti patogenetiche dei principali geni della ricombinazione omologa, e che necessitano di un'adeguata presa in carico.

Nello specifico, la popolazione target è rappresentata da soggetti con età ≥ 18 anni, con evidenze disponibili che riguardano prevalentemente la fascia d'età 30-80 anni e il sesso femminile/donne cisgender. Le tipologie tumorali includono i tumori per i quali esiste un'associazione clinicamente significativa con le VP *BRCA1*, *BRCA2*, e gli altri geni della ricombinazione omologa, ovvero, principalmente, i tumori della mammella, dell'ovaio, del pancreas e della prostata. I soggetti transgender e intersex sono potenzialmente esposti a rischio oncologico organo-specifico correlato alle varianti patogenetiche dei geni citati. Tuttavia, sebbene le raccomandazioni su sorveglianza e chirurgia di riduzione del rischio siano distinte per organi a rischio, indipendentemente dall'identità di genere, la letteratura attualmente disponibile su popolazioni transgender e intersex portatrici di VP *BRCA1/2* o degli altri geni della ricombinazione omologa è estremamente limitata, e non consente di formulare raccomandazioni specifiche. Per la valutazione di rilevanti condizioni cliniche (ad

es. comorbidità) si rimanda al giudizio del clinico che ha in cura il soggetto. Per l'approfondimento delle neoplasie citate nel presente documento si rimanda alle specifiche Linee guida di patologia.

Infine, si specifica che nel testo della Linea guida sono presenti affermazioni che non hanno richiesto lo sviluppo di quesito clinico in quanto relative alla pratica clinica comune e pertanto da considerare assodate.

Applicabilità della Linea guida

L'implementazione efficace delle raccomandazioni contenute nella presente Linea guida è associata a fattori clinici, organizzativi e strutturali che potrebbero facilitarne l'applicazione, o limitarne la diffusione nella pratica clinica. Tra i principali fattori facilitanti emergono la presenza, in molte regioni, di reti oncologiche e percorsi diagnostico-terapeutici strutturati, e di gruppi interdisciplinari già attivi nella gestione delle sindromi di predisposizione ereditaria ai tumori associati ai geni della ricombinazione omologa. Questi contesti favoriscono la standardizzazione dei criteri di accesso ai test genetici, la condivisione di percorsi di presa in carico e un approccio coordinato di counselling genetico e strategie di riduzione del rischio. Allo stesso tempo, la variabilità territoriale nell'accesso alle tecnologie diagnostiche avanzate, la disponibilità disomogenea di consulenza genetica dedicata, il carico organizzativo legato al test a cascata nei familiari e alle attività di sorveglianza, la necessità di una formazione specifica per i professionisti clinici coinvolti nella prescrizione, interpretazione e comunicazione del test genetico, potrebbero rappresentare un ostacolo alla piena implementazione della Linea guida stessa.

Sebbene l'applicazione omogenea e capillare delle raccomandazioni contenute nella Linea guida potrebbe avere un impatto economico derivante dall'implementazione dei test genetici con tecnologie Next Generation Sequencing (NGS) e dei programmi di sorveglianza intensiva (ad es. risonanza magnetica mammaria o del pancreas), si auspica nel tempo una riduzione dell'incidenza di tumori avanzati e diagnosi oncologiche nelle popolazioni sottoposte a diagnosi genetica, prevenzione e sorveglianza.

1. Introduzione

Con il termine “tumori ereditari” si indicano le neoplasie che insorgono in individui portatori di varianti genetiche costituzionali responsabili di un significativo incremento del rischio oncologico, in particolare varianti ad *alta penetranza*, associate a un rischio di almeno 4 volte quello della popolazione generale.

Generalmente, i geni di predisposizione ai tumori sono responsabili, quando alterati, di un aumentato rischio di tipi diversi di neoplasie (“spettro neoplastico”), talora associati a manifestazioni non neoplastiche, per cui si può parlare di vere e proprie sindromi di predisposizione ai tumori. L’alterazione (variante) di un singolo gene ad alta penetranza rappresenta la causa principale per lo sviluppo di tumori appartenenti allo spettro della relativa sindrome (**box 1.1**).

Sono note inoltre varianti di geni a penetranza *moderata* o *intermedia* associate a un rischio compreso tra 2 e 4 volte il rischio della popolazione generale. Mentre l’utilità clinica della profilazione dei geni ad alta penetranza, poiché basata su numerosi studi di costo/efficacia, è oggi consolidata, è ancora oggetto di validazione per i geni a penetranza intermedia a causa della scarsa conoscenza delle correlazioni genotipo/fenotipo, dell’entità del rischio oncologico, dello spettro neoplastico ad essi correlato e dell’evidenza di beneficio a seguito della messa in atto di specifiche misure preventive. Tuttavia, l’analisi di alcuni geni a penetranza *intermedia* inizia ad entrare nella pratica clinica e i dati raccolti suggeriscono un beneficio dell’utilizzo dei test genetici per identificare varianti patogenetiche di geni coinvolti soprattutto nell’ereditarietà dei tumori mammari e ovarici.

Una variante genica, essendo trasmessa per via ereditaria, può essere presente anche in altri membri della stessa famiglia, i quali possono essere identificati precocemente come soggetti con rischio oncologico alto o moderato e avviati a opportuni programmi di prevenzione.

Le sindromi di predisposizione ai tumori sono trasmesse, nella maggioranza dei casi, con modalità autosomica dominante. Il fatto che le alterazioni di un singolo gene predispongano a diversi tumori e che un tipo di tumore possa appartenere allo spettro neoplastico di sindromi diverse giustifica l’identificazione della sindrome con il gene (o il gruppo di geni) che la causa.

Spesso una predisposizione ereditaria ai tumori può manifestarsi con la ricorrenza in più familiari di tumori appartenenti allo spettro neoplastico della sindrome, ma il pattern di ereditarietà (probabilità di trasmissione

del 50%, penetranza incompleta, trasmissione autosomica recessiva di alcune rare forme), le caratteristiche di alcune famiglie (famiglie piccole, prevalenza di individui del sesso meno colpito) e possibili informazioni incomplete fanno sì che non raramente pazienti affetti da sindromi di predisposizione ai tumori manchino di una storia familiare suggestiva. Al contrario, molti casi di ricorrenza familiare della stessa neoplasia potrebbero non essere dovuti a sindromi ereditarie di predisposizione ai tumori, ma alla condivisione tra i familiari di varianti genetiche a bassa penetranza (“alleli di suscettibilità”, associati a un rischio compreso tra >1 e $1,8-2$ volte rispetto alla popolazione generale), frequenti nella popolazione generale (polimorfismi o varianti polimorfiche) ed esposizione a fattori non genetici (come esposizioni ambientali, stile di vita e altri).

Box 1.1: Classificazione delle varianti genetiche di predisposizione al cancro

Il significato delle varianti dei geni di predisposizione al cancro è stabilito da standard internazionali (nomenclatura HGVS; conseguenza prevista a livello trascrizione/traduzione: missense, stop, frameshift, ecc.). Una corretta definizione della variante costituisce la base di partenza per il processo di classificazione clinica.

Per la classificazione delle varianti il sistema più utilizzato è quello a **5 categorie**, come proposto dal gruppo IARC (1) e ACMG-AMP, American College of Medical Genetics and Genomics in collaborazione con l'Association for Molecular Pathology (2).

Schema IARC/ACMG-AMP a 5 categorie (classi):

- *patogenetica (causativa; classe 5);*
- *probabilmente patogenetica (classe 4);*
- *di incerto significato clinico (“VUS”; classe 3);*
- *probabilmente benigna (classe 2);*
- *benigna (classe 1).*

Implicazioni cliniche della classificazione

Per “**patogenetica**” si intende una variante associata ad un alto rischio di cancro, ovvero ad un rischio di cancro diverse volte superiore rispetto a quello della popolazione generale, descritto per i singoli geni dalla letteratura internazionale specifica di riferimento, tale da modificare in maniera significativa i percorsi di prevenzione primaria e secondaria per i soggetti geneticamente predisposti allo sviluppo di tumori.

Dal punto di vista clinico (indicazioni di prevenzione primaria e secondaria per probandi e familiari) le varianti “*patogenetiche*” e “*probabilmente patogenetiche*” vengono trattate allo stesso modo, così come le varianti “*probabilmente benigne*” sono assimilate a quelle “*benigne*”.

Per semplicità, in queste Linee guida si farà menzione a varianti patogenetiche (VP) comprendendo con questo termine sia le varianti patogenetiche che quelle probabilmente patogenetiche (classi 4 e 5).

Il miglioramento della classificazione di una variante dipende dalla generazione di nuove evidenze di vario tipo attraverso sforzi di ricerca collaborativa nazionale e internazionale. È possibile che il significato clinico di una variante di predisposizione al cancro possa variare nel tempo e questo cambiamento di classificazione potrebbe comportare un sostanziale cambiamento nei percorsi di prevenzione e di terapia.

Utilizzando lo schema IARC/ACMG-AMP, la classificazione di una variante è considerabile come definitiva quando è sicuramente patogenetica (classe 5) o sicuramente benigna (classe 1). Si ritiene infatti che solo in pochissimi casi vi sarà un cambio di classificazione a seguito dell'accumularsi di nuove evidenze, anche se sono noti esempi di questo tipo di cambiamenti.

Un cambio di classificazione nel tempo è invece prevedibile (ed auspicabile) per le altre classi (classe 4 = probabilmente patogenetica; classe 3 = VUS; classe 2 = probabilmente benigna).

Generalmente il laboratorio che emette il referto molecolare deve prevedere un ***processo di revisione delle varianti*** al fine di verificare la disponibilità di nuovi elementi utili per la classificazione. La riclassificazione può anche essere richiesta dal medico impegnato nella consulenza genetica post-test o nel management del paziente.

Il referto molecolare deve contenere alcune informazioni standard, in particolare ***quali varianti non vengono eventualmente riportate*** nel referto (ad es. polimorfismi comuni, varianti benigne) e ***l'interpretazione a scopo clinico***.

Oltre alla dicitura che definisce la classe della variante, vanno succintamente riportate le evidenze utilizzate, l'effetto previsto (*in silico* o *in vitro*, quando disponibili) sulla proteina e l'eventuale nesso causale con il fenotipo del paziente.

Fonte: Raccomandazioni SIGU "L'interpretazione delle varianti di sequenza in geni di predisposizione a tumori: indicazioni operative per il laboratorio diagnostico". Versione 2016. Reperibile online: www.sigu.net

2. Sindrome di predisposizione ereditaria ai tumori associata ai geni *BRCA1* e *BRCA2*

2.1 Inquadramento generale

BRCA1 e *BRCA2* sono considerati i geni maggiori di predisposizione allo sviluppo delle neoplasie della mammella e dell'ovaio, sia per la prevalenza relativamente elevata delle varianti patogenetiche e probabilmente patogenetiche (classe 5 e 4; d'ora in poi definite collettivamente come “varianti patogenetiche”, VP) a loro carico, sia per l'entità dei rischi oncologici ad essi associati. In base a tali caratteristiche, i geni *BRCA1* e *BRCA2*, classificati ad alta penetranza, sono i primi da analizzare in tutti i casi per i quali sia appropriato un percorso diagnostico per la definizione del rischio genetico di sviluppare tumori della mammella e degli annessi.

2.2 Criteri di invio alla consulenza genetica (CG)

Documenti precedenti AIOM-SIGU hanno riportato i criteri di accesso alla consulenza genetica e ai test genetici per i tumori della mammella e degli annessi e per altre neoplasie dello spettro BRCA. Tali criteri corrispondono a caratteristiche cliniche e/o familiari la cui presenza accresce la probabilità di identificare una VP dei geni *BRCA1/BRCA2* nel caso indice. Nel 2022, i criteri concordati a livello inter-societario sono stati pubblicati sotto forma di *position paper* (3) e sono di seguito riportati nella loro versione italiana (box 2.1). Parallelamente, la rapida evoluzione delle conoscenze in termini di predizione della risposta alle terapie ha determinato la formulazione di criteri finalizzati alle scelte terapeutiche in aggiunta ai presenti, che sono principalmente intesi per l'identificazione delle forme ereditarie ai fini preventivi.

Box 2.1: Criteri di accesso alla consulenza genetica

Rispetto ai precedenti documenti sono state aggiornate le soglie di età sulla base delle evidenze di letteratura che dimostrano un tasso rilevante di varianti identificate nelle donne con carcinoma mammario esordito in età ≤ 40 anni (4-6) e nelle donne con tumori triplo negativi indipendentemente dall'età (7). Infatti, i dati epidemiologici stimano che l'estensione alla fascia d'età 36-40 comporti un incremento sostenibile dei test (AIRTUM 2020; Addendum Linee guida AIOM “Carcinoma mammario in stadio precoce” aggiornate al 20/11/2023).

Storia personale di:
1. Carcinoma mammario maschile
2. Donna con carcinoma mammario e carcinoma ovarico
3. Donna con carcinoma mammario ≤ 40 anni
4. Donna con carcinoma mammario triplo negativo
5. Donna con carcinoma mammario bilaterale ≤ 50 anni
6. Donna con carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline a qualsiasi età
7. Adenocarcinoma pancreatico metastatico
8. Carcinoma prostatico metastatico
Storia personale di carcinoma mammario ≤ 50 anni e familiarità di primo grado^{a b} per:
Carcinoma mammario ≤ 50 anni
Carcinoma ovarico non mucinoso e non borderline a qualsiasi età
Carcinoma mammario bilaterale
Carcinoma mammario maschile
Carcinoma pancreatico
Carcinoma prostatico
Storia personale di carcinoma mammario > 50 anni e familiarità per carcinoma mammario, ovarico, prostatico o pancreatico in 2 o più parenti in primo grado^{a b} tra loro (di cui uno in primo grado con la probanda^{a b})
Storia personale di carcinoma prostatico e familiarità per:
Almeno un parente di primo grado ^a con carcinoma prostatico non Grade Group 1° in età ≤ 60 anni
Almeno 2 membri della famiglia con carcinoma prostatico non Grade Group 1° in età ≤ 50 anni
Storia familiare di tumore del pancreas:
Almeno 2 parenti di primo grado ^a con adenocarcinoma del pancreas ^d
Almeno 3 membri della famiglia con adenocarcinoma del pancreas ^e
In presenza di criteri di accesso al test per le sindromi genetiche con un aumentato rischio di carcinoma pancreatico
Storia familiare di:
Variante patogenetica nota in un gene predisponente in un familiare

^a Parenti di primo grado = genitori, fratelli/sorelle e figli.

^b Per i tumori mammari e ovarici, nel lato paterno della famiglia considerare anche familiari di secondo grado (nonna, zie).

^c Grade Group 1 (Gleason 3 + 3 = 6) secondo ISUP (8).

^d La condizione non interessa la situazione in cui entrambi i genitori sono/sono stati affetti.

^e Sulla stessa linea di sangue e con almeno un parente di primo grado.

2.3 Il test genetico

BRCA1 e *BRCA2* sono i geni principali di predisposizione da indagare nel percorso diagnostico del tumore ereditario della mammella e dell'ovaio. Pertanto, è necessario garantire che la qualità analitica non sia pregiudicata in caso di utilizzo di pannelli multi-gene, i quali notoriamente possono comportare una ridotta sensibilità, ad esempio per presenza di regioni cosiddette *missed* (non coperte dall'analisi NGS) o per mancata ricerca di anomalie nel numero di copie (delezioni/duplicazioni di esoni singoli o multipli).

BRCA1, *BRCA2* e gli altri geni ad alta penetranza per lo sviluppo di tumori della mammella e dell'ovaio presentano VP da *perdita di funzione* (non-senso e frameshift con inserzione di codoni prematuri di stop, ai siti di splicing, missenso, delezioni/duplicazioni di esoni singoli o multipli e meccanismi mutazionali più rari come l'inserzione di retrotrasposoni a livello esonico o, per *BRCA1*, varianti della regione 5'UTR e introniche profonde).

I requisiti minimi del test per varianti patogenetiche germinali includono:

- l'analisi dell'intera regione codificante e delle giunzioni esone-introne (± 10 -20 basi) per la ricerca di varianti nucleotidiche (SNVs e INS/DEL);
- la ricerca di delezioni/duplicazioni di esoni singoli e multipli (*Copy Number Variants*, CNVs).

L'interpretazione dell'effetto biologico delle varianti nucleotidiche o del numero di copie è un aspetto cruciale del processo di refertazione e avviene secondo i criteri ACMG/ENIGMA e successive implementazioni attraverso la consultazione delle relative banche dati e della letteratura scientifica, la cui interpretazione critica necessita di training ed esperienza (per i dettagli su metodi di analisi e interpretazione delle varianti si vedano il **box 2.2** e il documento SIGU 2021 "Linee di indirizzo sull'analisi dei geni *BRCA1* e *BRCA2* in ambito clinico", scaricabile dal sito <https://sigu.net/>, e i documenti intrasocietari AIOM su *BRCA*, scaricabili dal sito www.aiom.it).

Le società scientifiche SIGU e AIOM sostengono l'opportunità che i laboratori eroganti test di suscettibilità allo sviluppo di tumori siano certificati e si sottopongano a verifiche esterne di qualità (VEQ) sia per la fase analitica, sia per quella di interpretazione del risultato.

Box 2.2: Aspetti tecnici relativi al test genetico

Le alterazioni patogenetiche dei geni *BRCA1* e *BRCA2* possono essere indagate in due ambiti distinti: su DNA ottenuto da sangue periferico e su DNA tumorale; quest'ultimo è generalmente ottenuto da campioni tumorali fissati in formalina e inclusi in paraffina. Le analisi su DNA tumorale, mediante sequenziamento di nuova generazione (NGS), consentono di mettere in evidenza varianti sia somatiche che germinali (costituzionali), ma non discriminano fra le due tipologie di alterazioni. Solo attraverso la verifica della VP identificata su DNA da sangue periferico si può accertare se essa sia di natura somatica o germinale.

L'analisi genetica somatica mediante sequenziamento NGS, per essere attendibile, deve rispettare i seguenti requisiti minimi:

- adeguata scelta del campione tumorale da utilizzare per l'estrazione del DNA tumorale. In dettaglio: cellularità neoplastica >25%; verifica della rappresentatività morfologica nel campione selezionato, esclusione delle aree ricche di cellule non-neoplastiche;
- estrazione e purificazione degli acidi nucleici con reagenti adeguati all'estrazione di DNA da tessuto fissato in formalina e incluso in paraffina;
- quantificazione e valutazione della qualità del DNA: una bassa concentrazione del DNA potrebbe inficiare la possibilità di procedere con il sequenziamento; mentre una bassa qualità, dovuta all'eccessiva frammentazione, potrebbe determinare la perdita di informazioni importanti, quali la presenza di riarrangiamenti o di variazioni del numero di copie (CNV).

Documento SIGU 2021 "Linee di indirizzo sull'analisi dei geni *BRCA1* e *BRCA2* in ambito clinico: criteri di accesso al test, aggiornamento sulle piattaforme diagnostiche e interpretazione del test somatico."

https://sigu.net/wp-content/uploads/2021/03/Linee-di-indirizzo-sullanalisi-dei-geni-BRCA1-e-BRCA2-in-ambito-clinico-Rev1_2021.pdf

Documento AIOM 2021 "Raccomandazioni per l'implementazione del test BRCA predittivo e preventivo nei tumori della mammella, dell'ovaio, del pancreas e della prostata"

<https://www.aiom.it/raccomandazioni-per-limplementazione-del-test-brca-predittivo-e-preventivo-nei-tumori-della-mammella-dellovaio-del-pancreas-e-della-prostata/>

Documento AIOM 2023 "Raccomandazioni AIOM per l'implementazione dell'analisi delle varianti patogenetiche di *BRCA* nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico"

<https://www.aiom.it/2023-raccomandazioni-aiom-implementazione-analisi-varianti-patogenetiche-brca-pazienti-con-carcinoma-prostata-metastatico/>

2.4 Spettro di tumori coinvolti

Le proteine BRCA1 e BRCA2 partecipano alla riparazione delle rotture del DNA a doppio filamento attraverso il meccanismo della ricombinazione omologa. Sebbene questo processo biologico sia fondamentale per tutti i tessuti dell'organismo, alcuni organi risentono maggiormente della perdita di funzione dei geni *BRCA1/2* e pertanto la sindrome di predisposizione ereditaria ad essi associata coinvolge preferenzialmente la mammella,

gli annessi (epitelio della tuba e di superficie dell'ovaio) e con minor frequenza il pancreas esocrino e la prostata (**tabella 2.1**). Vi sono inoltre evidenze, non conclusive, sul possibile coinvolgimento di altri organi, come per esempio lo stomaco, soprattutto nel caso di VP di *BRCA2* (9).

Tabella 2.1: Rischi associati alla presenza di varianti patogenetiche germinali dei geni *BRCA1* e *BRCA2* (Da NCCN Guidelines Version 2.2024) (4)

Tipologia di tumore	Rischio assoluto VP <i>BRCA1</i>	Rischio assoluto VP <i>BRCA2</i>
Mammella femminile	>60%	>60%
Mammella maschile	0,2-1,2% all'età di 70 anni	1,8-7,1% all'età di 70 anni
Ovaio (epitelio di superficie) e tube	39-58%	13-29%
Pancreas	≤5%	5-10%
Prostata	7-26%	19-61%

2.5 Diagnosi differenziale con altre sindromi di predisposizione ereditaria

Diversi studi caso-controllo o di coorte hanno dimostrato una frequenza di VP germinali in soggetti affetti da tumore superiore a quella della popolazione generale anche per altri geni di predisposizione, diversi da *BRCA1* e *BRCA2*, che vengono definiti “a penetranza alta-moderata”. Tra le altre sindromi da predisposizione ereditaria con spettro tumorale sovrapposto a quello associato a VP di *BRCA1* e *BRCA2* si annoverano, ad esempio, la sindrome di predisposizione causata da varianti patogenetiche a carico di *CDH1*, associata a tumore gastrico ereditario diffuso e a carcinoma lobulare della mammella (10), la sindrome amartomatosa tumorale legata a *PTEN* (PHTS), già nota come “sindrome di Cowden”, la sindrome di Peutz-Jeghers correlata al gene *STK11* e la sindrome di Li-Fraumeni (o “sindromi tumorali ereditarie correlate a *TP53*”). Alcuni geni, tra cui ad esempio *ATM* e *CHEK2*, sono associati ad aumento moderato di rischio di neoplasie BRCA-relate; i rischi associati a varianti patogenetiche in tali geni sono inferiori a quelli conferiti da varianti patogenetiche in *BRCA1* e *BRCA2*, e le opzioni di sorveglianza devono essere modulate di conseguenza. Tra questi, si ritrovano alcuni geni della via della ricombinazione omologa (HRR) trattati nei successivi paragrafi.

Per la diagnosi differenziale con tali sindromi, effettuabile con l'analisi con pannelli multigenici, si rimanda alle raccomandazioni internazionali (4, 10-12). Di seguito, nella **tabella 2.2**, vengono riportati i rischi conferiti dai diversi geni di predisposizione.

Tabella 2.2: Sindromi di predisposizione ereditaria a tumori associate ad un aumentato rischio di tumore della mammella, dell'ovaio, del pancreas, della prostata e di altre neoplasie (rare) (modificata da NCCN 2.2024) (4)

Gene	Rischio assoluto di tumore della mammella	Rischio assoluto di tumore dell'ovaio	Rischio assoluto di tumore del pancreas, della prostata e di altre neoplasie
<i>ATM</i>	20-30%	2-3%	Pancreas 5-10% Prostata evidenze emergenti
<i>BARD1</i>	17-30%	Nessuna evidenza	Evidenze non note o insufficienti
<i>BRIP1</i>	Dati insufficienti	5-15%	Evidenze non note o insufficienti
<i>CDH1</i>	41-60%*	Nessuna evidenza	Gastrico**
<i>CDKN2A</i>	Nessuna evidenza	Nessuna evidenza	Pancreas >15% Melanoma 28-76%
<i>CHEK2</i>	20-40%	Nessuna evidenza	Prostata evidenze emergenti
<i>MLH1, PMS2</i> <i>MSH2, MSH6</i>	<15%	MLH1 4-20% MSH2 8-38% MSH6 ≤1-13% PMS2 1,3%-3%	Pancreas <5-10% (escluso PMS2) Colon-retto e utero**
<i>NF1</i>	20-40%	Nessuna evidenza	Tumori maligni della guaina dei nervi periferici; GIST**
<i>PALB2</i>	41-60%	3-5%	Pancreas 2-5%
<i>PTEN</i>	40-60%	Nessuna evidenza	Tiroide, colon-retto, endometrio, rene**
<i>RAD51C</i>	17-30%	10-15%	Evidenze non note o insufficienti
<i>RAD51D</i>	17-30%	10-20%	Evidenze non note o insufficienti
<i>STK11</i>	32-54%	Nessuna evidenza	Pancreas >15% Ovaio non epiteliale >10%
<i>TP53</i>	>60%	Nessuna evidenza	Pancreas 5-10% Altre neoplasie

*Carcinoma lobulare.

**Per approfondimenti si rimanda a specifiche LG.

3. Sindromi di predisposizione a tumori associate ad altri geni correlati alla ricombinazione omologa

VP germinali dei geni *BRCA1* e *BRCA2* spiegano circa il 10-20% dei tumori mammari e/o ovarici ereditari. In larga parte, grazie alle nuove tecnologie e ai test basati su pannelli multigenici, sono stati identificati altri geni coinvolti nel *pathway* della ricombinazione omologa (HR), o in altri *pathway* collegati, quali *ATM*, *BARD1*, *BRIP1*, *CHEK2*, *PALB2*, *RAD51C*, *RAD51B*, le cui VP germinali sono correlate/correlabili all'insorgenza soprattutto di tumori mammari e/o ovarici; tuttavia la prevalenza di tali varianti è ancora oggetto di studio, considerato che i pannelli multigenici utilizzati nei diversi centri sono molto eterogenei riguardo ai geni analizzati e ai soggetti indagati come casi indice.

Come accennato nell'introduzione, la rapidità con cui l'analisi di nuovi geni candidati si sta muovendo dalla ricerca alla pratica, basata su test diagnostici clinici, comporta alcune problematiche legate alla scarsa conoscenza delle correlazioni genotipo/fenotipo, dell'entità del rischio oncologico (penetranza alta, moderata o bassa), dello spettro neoplastico (da rischio sede-specifico a sindromi multitumorali) e delle implicazioni cliniche. Per queste ragioni il beneficio dell'utilizzo di test genetici per identificare varianti patogenetiche dei geni coinvolti nell'ereditarietà dei tumori mammari e ovarici diversi da *BRCA1* e *BRCA2* nel servizio sanitario nazionale non è ancora chiaro e le evidenze a supporto dell'utilità clinica sono ancora oggetto di validazione. A queste problematiche si aggiunge un considerevole aumento della probabilità di identificare varianti di incerto significato utilizzando test genetici a pannello che includono geni a penetranza diversa. Il riscontro di varianti a significato clinico sconosciuto aggiunge ulteriori incertezze che si ripercuotono sulla corretta definizione dei rischi oncologici, sulle opzioni per la gestione clinica e sull'utilità dei test genetici a cascata da proporre ai familiari sani.

Generalmente i test genetici a pannello proposti includono geni che presentano tra loro differenze importanti rispetto a: forza dell'associazione tra gene e malattia (alto rischio vs rischio moderato/basso); tipo di malattia oncologica a cui predispongono (varie combinazioni di tumori, inclusa diversa forza dell'associazione per tumori diversi per lo stesso gene); livello di confidenza dell'associazione riportata dagli studi esistenti (definitiva, moderata, limitata); capacità di interpretare il significato di specifiche varianti; livello di evidenze sull'utilità clinica di opzioni specifiche di prevenzione/riduzione del rischio. L'utilizzo sempre più ampio dei

pannelli genetici pone quindi delle sfide che coinvolgono il SSN su vari fronti perché siamo in una fase potenziale di evoluzione costante delle conoscenze con un passaggio più rapido delle stesse dalla ricerca all'assistenza, che va però governato adeguatamente per evitare/minimizzare gli sprechi di risorse, l'uso inadeguato dei risultati a danno dei pazienti o l'impossibilità di fornire risposte adeguate. Recentemente lo European Reference Network (ERN) for Genetic Tumor Risk Syndromes (GENTURIS), analizzando le diverse Linee guida nei Paesi europei, ha riportato una consistente eterogeneità tra i vari Paesi riguardo ai modelli di sorveglianza per i tumori della mammella e dell'ovaio ed anche degli altri tumori coinvolti nelle sindromi HR correlate, sottolineando la mancanza di robuste stime di rischio di cancro della mammella e degli altri tumori coinvolti nei portatori di VP dei geni non-*BRCA* (13, 14).

La tabella 2.2, modificata da NCCN 2.2024 (4), riporta i geni diversi da *BRCA1* e *BRCA2* correlati a tumori mammari e/o ovarici, a tumori pancreatici e della prostata in relazione allo specifico rischio oncologico identificato in presenza di varianti germinali patogenetiche.

3.1 I test HRD come strumento predittivo di efficacia di terapie antitumorali

Oggi è possibile utilizzare lo studio del meccanismo di riparo del DNA attraverso ricombinazione omologa come strumento predittivo di efficacia di alcune terapie antitumorali. Il test HRD (*homologous recombination deficiency*), che analizza la funzione del sistema di riparo del DNA per ricombinazione omologa, riveste un'importanza terapeutica ormai consolidata nel trattamento del tumore ovarico (15). Nello specifico, circa il 50% di tutti i tumori epiteliali ovarici di alto grado presenta un deficit HRD attribuibile nel 20-25% dei casi a VP di *BRCA1* o *BRCA2* e nel restante 25-30% dei casi a VP a carico di altri geni della ricombinazione omologa (16) o a difetti epigenetici, in particolare ipermetilazione del promotore del gene *BRCA1*. La metilazione di *BRCA1* è stata rilevata nel 25-30% dei carcinomi mammari triplo negativi (TNBC) e nel 10-20% dei carcinomi ovarici sierosi ad alto grado (HGSOC) in associazione a specifiche *signatures* HRD e di espressione genica (17). L'instabilità genomica conseguente a HRD può essere quantificata attraverso uno score che misura la perdita di eterozigosi (*loss of heterozygosity*, LOH), lo sbilanciamento allelico telomerico (TAI) e le grosse rotture cromosomiche (LST). Oggi sono disponibili test specifici certificati CE/IVD che misurano il livello di instabilità genomica globale, ciascuno dei quali ha come riferimento specifici cut-off per la definizione della presenza di tali difetti (11, 12), oltre che test di tipo accademico validati nell'ambito di trial clinici (18). In

presenza di instabilità genomica (test HRD positivo), la chemioterapia a base di platino e i farmaci PARP-inibitori hanno dimostrato una notevole efficacia nel trattamento del tumore ovarico, sia nella terapia di prima linea che nelle recidive. I PARP-inibitori, in particolare, hanno come bersaglio la famiglia di enzimi PARP e sono in grado di impedire un meccanismo aggiuntivo di riparo del DNA che può compensare il deficit di ricombinazione omologa. Se i PARP-inibitori vengono utilizzati in soggetti affetti da tumori con VP germinali e/o somatiche dei geni *BRCA* con sistema di ricombinazione omologa difettoso, le cellule tumorali vanno incontro a morte cellulare, attraverso il meccanismo conosciuto come letalità sintetica. Diversi studi in pazienti con tumori dell'ovaio (19-21) hanno dimostrato un vantaggio in sopravvivenza nelle pazienti HRD positive trattate con inibitori di PARP. Per la trattazione di questa sezione si rimanda alle specifiche Linee guida di patologia.

4. Le strategie di riduzione del rischio (prevenzione primaria)

4.1 Tumori della mammella

Nelle donne portatrici di VP *BRCA* il rischio di sviluppare un carcinoma mammario (CM) nell'arco della vita è superiore al 60%. Anche in soggetti di sesso maschile la presenza di VP dei geni *BRCA* conferisce un rischio di CM aumentato rispetto alla popolazione generale di sesso maschile: 1,8-7,1% per i soggetti portatori di varianti *BRCA2* e 0,2-1,2% per i portatori di VP di *BRCA1* (**tabella 2.1**).

Il CM ha un'alta probabilità di insorgenza precoce (donne di età <40 anni), è spesso multifocale o multicentrico e con caratteristiche biologiche aggressive (G3, alta attività proliferativa, frequente assenza di espressione dei recettori ormonali in donne portatrici di VP *BRCA1*). Si osserva inoltre un rischio aumentato di secondi tumori metacroni sia ipsi-, sia controlaterali (22). Nell'ambito delle strategie di riduzione del rischio di CM in donne portatrici di VP *BRCA* o di altri geni di predisposizione ad alta penetranza, le opzioni disponibili rientrano nell'ambito della prevenzione sia primaria (chirurgia profilattica, farmacoprevenzione, stili di vita) che secondaria mirata alla diagnosi precoce (sorveglianza clinico-strumentale).

Farmacoprevenzione. In Italia la somministrazione di tamoxifene o altri farmaci a scopo preventivo non è consentita: al momento essa può avvenire esclusivamente in ambito di studi clinici o off-label.

Stili di vita. È noto che fattori correlati all'esposizione a ormoni endogeni (storia riproduttiva, terapia estroprogestinica -TEP-, allattamento, durata del periodo fertile), stile di vita (alimentazione, assunzione di alcolici, peso corporeo e body mass index, attività fisica) e ambiente (interferenti endocrini, sostanze tossiche come diossine e pesticidi) sono correlati al rischio di sviluppare CM nella popolazione generale; è presumibile che questi fattori possano avere un ruolo anche nella modulazione del rischio di CM in persone predisposte geneticamente, sebbene ancora non vi siano dati sufficienti al riguardo (23). È corretto, pur evidenziando i limiti del grado di protezione, sensibilizzare tutti i soggetti portatori di VP *BRCA* in merito a fattori potenzialmente protettivi modificabili, come alimentazione, attività fisica e corretto peso corporeo.

Chirurgia di riduzione del rischio. Nelle donne portatrici di VP *BRCA1/2* o di altri geni ad alta penetranza (*PALB2*, *TP53*, *PTEN*, *STK11*, *CDH1*) (4), la mastectomia di riduzione del rischio (MRR) bilaterale deve essere offerta come opzione nell'ambito del processo decisionale. Infatti essa rappresenta ad oggi l'unica strategia in grado di abbattere il rischio primario di sviluppo di malattia di almeno il 90% (e anche oltre al

95%, proporzionalmente al rigore tecnico con cui viene effettuata la rimozione chirurgica del tessuto mammario) (24); studi osservazionali dimostrano che la riduzione dell'incidenza di CM si associa a una ridotta mortalità, anche se questo dato va confermato da studi prospettici (25). Un unico studio prospettico dimostra, nell'osservazione di donne sottoposte a MRR vs sorveglianza, un vantaggio di sopravvivenza nel gruppo "chirurgia" in donne con VP *BRCA1*, mentre non documenta differenze significative per *BRCA2* (26): tali evidenze devono comunque essere verificate con ulteriori studi, con osservazione nel tempo prolungata, per documentare la consistenza della riduzione di mortalità conferita da MRR e in quale specifica popolazione. Anche in donne con CM in atto o in anamnesi, l'intervento di mastectomia bilaterale comporta l'abbattimento del rischio di secondo tumore controlaterale (rischio a 20 anni sec. Kuchenbaecker et al.: 40% per *BRCA1*, 26% per *BRCA2*) (22, 27) e anche ipsi-laterale dopo trattamento conservativo (28). Il vantaggio di sopravvivenza dell'intervento di mastectomia bilaterale in caso di CM è supportato da evidenze ancora limitate (29). E' stata evidenziata l'opportunità di tener conto dell'età (la paziente <40 anni ha un rischio molto più elevato di secondo tumore), della storia familiare, della VP, della prognosi del CM in atto e dello stato dei recettori ormonali. Dal punto di vista tecnico e delle indicazioni va tenuto presente il *position paper* dell'Associazione Nazionale Italiana dei Senologi Chirurghi (ANISC) sulla MRR (www.anisc.it). Poiché la MRR è gravata da un significativo tasso di complicanze, con sequele anche in termini di immagine corporea e impatto sulla qualità di vita (30), è bene che sia la donna stessa, correttamente informata e con il sostegno dello psico-oncologo e di *advocacy* di pazienti, a effettuare la scelta di riduzione del rischio senologico che ritiene più opportuna.

4.2 Tumori dell'ovaio

VP germinali di *BRCA1/2* sono presenti nel 10-15% delle donne con carcinoma dell'ovaio (CO), e in particolare si associano prevalentemente a carcinomi ad alto grado con istotipo sieroso (31, 32).

Farmacoprevenzione. È ormai assodato che la TEP, assunta per un periodo di almeno 5 anni, riduce di circa il 50% il rischio di sviluppare CO. Questa opzione non è indicata nelle donne che hanno sviluppato un CM in precedenza.

Stili di vita. Nella popolazione generale fattori protettivi per lo sviluppo di neoplasie ovariche, tubariche e peritoneali sono l'astensione dal fumo di sigaretta e il mantenimento di un peso corporeo corretto.

Chirurgia di riduzione del rischio. L'unica strategia che ad oggi si è dimostrata chiaramente efficace per la riduzione della mortalità da cancro ovarico in donne con VP *BRCA1/2* è la salpingo-ooforectomia bilaterale; tale procedura dovrebbe essere eseguita dall'età di 35-40 anni nelle donne con VP *BRCA1*, al completamento del desiderio di gravidanza. Poiché nelle donne portatrici di VP del gene *BRCA2* l'insorgenza di carcinoma ovarico è in media 8-10 anni più tardiva rispetto alle donne con VP *BRCA1*, in questo gruppo la chirurgia profilattica può essere ritardata fino all'età di 40-45 anni (33). La procedura di salpingo-ooforectomia in donne portatrici di VP in *BRCA1/2* è in grado di ridurre il rischio di tumori ovarici/tube di fallopio/peritoneali primari dell'80-90% e di ridurre il rischio di tutte le cause di mortalità del 77% (34).

L'approccio chirurgico più appropriato è attraverso la chirurgia laparoscopica minimamente invasiva per ridurre la morbidità e il tempo di ricovero e fornire un migliore risultato estetico.

La salpingectomia con ovariectomia ritardata è oggetto di alcuni studi prospettici osservazionali (35, 36) attualmente in corso e, ad oggi, non è ritenuta uno standard terapeutico, per cui deve essere eseguita solo nell'ambito di sperimentazioni cliniche.

Oltre agli studi citati sono attesi i risultati di safety del TUBA trial (prospettico non randomizzato), con arruolamento di pazienti dal 2015 al 2019; ad oggi conosciamo l'outcome in termini di qualità della vita, che risulta migliore dopo salpingectomia rispetto a salpingo-ooforectomia indipendentemente dall'assunzione di terapia ormonale sostitutiva (34).

Infine, esistono dati che suggeriscono una possibile associazione tra carcinoma dell'endometrio (particolarmente di tipo sieroso) e VP *BRCA1/2*, principalmente in *BRCA1* (37-39). Tuttavia, in considerazione dei pochi e controversi dati disponibili, l'isterectomia non deve essere eseguita di routine nella chirurgia profilattica, ma dovrebbe essere presa in considerazione dopo attenta discussione con la paziente.

4.3 Tumori della prostata

Il carcinoma della prostata (CP) è il tumore solido più frequente nella popolazione maschile, con un trend in crescita. Negli uomini con VP *BRCA*, in particolare VP *BRCA2*, la possibilità di sviluppare CP nel corso della vita è particolarmente elevata. La presenza di una VP *BRCA2* rappresenta inoltre un fattore prognostico indipendente che correla con un peggiore *outcome* clinico (40).

Stili di vita. Nel CP sono riconosciuti quali fattori di rischio l'etnia (negli USA sono documentati rischi più alti per gli afro-americani), la dieta ricca di calcio, carne rossa e grassi, l'obesità e l'esposizione a sostanze tossiche, in particolare prodotti da combustione (vigili del fuoco) e pesticidi (agricoltori).

Chirurgia di riduzione del rischio. Non esistono evidenze scientifiche a favore di una chirurgia di riduzione del rischio del carcinoma prostatico, che comporta peraltro rischio di effetti a lungo termine quali impotenza e incontinenza urinaria, da considerare nel bilancio rischi/benefici.

4.4 Tumori del pancreas

Nei soggetti con VP *BRCA1/2* il rischio di carcinoma esocrino del pancreas (CPa), tumore a prognosi fortemente sfavorevole, è aumentato, ed è pari a $\leq 5\%$ per *BRCA1* e 5-10% per *BRCA2*.

Stili di vita. Il fumo di sigaretta, anche passivo, è il fattore di rischio ambientale che mostra il maggior grado di associazione con il CPa; altri fattori di rischio modificabili sono l'obesità, la ridotta attività fisica, l'alto consumo di grassi saturi, la scarsa assunzione di verdure e frutta fresca e il consumo di alcol. La pancreatite cronica, il diabete mellito e una pregressa gastrectomia rappresentano fattori di rischio legati a patologie d'organo. Anche in questo caso non è noto quanto siano rilevanti i fattori esogeni in presenza di una predisposizione ereditaria.

Chirurgia di riduzione del rischio. L'entità del rischio associato a VP *BRCA1/2* non risulta tale da proporre, in alcuna Linea guida, un intervento invasivo come la pancreasectomia totale profilattica, almeno in assenza di anomalie radiologiche alla sorveglianza. Anche in caso di neoplasia, attualmente, prevalgono gli interventi radicali conservativi (pancreasectomia distale, duodenocefalopancreasectomia), anche se si osserva un tasso relativamente alto (21%) di pancreasectomie totali (38). Tale tasso riflette l'orientamento, nell'ambito di alcuni contesti multidisciplinari e condividendo la scelta con il paziente, di proporre questo tipo di intervento in casi selezionati; tale scelta, con sequele chirurgiche importanti a breve e lungo termine, è ispirata ai possibili (ma non documentati) benefici oncologici dell'asportazione profilattica anche della porzione del pancreas non interessata da malattia neoplastica, la quale normalmente non viene asportata. La scelta di effettuare una pancreasectomia parziale vs totale nei soggetti a rischio per tumore del pancreas, in caso di riscontro di lesioni pre-maligne o di tumori conclamati riscontrati in corso di sorveglianza, va valutata caso per caso, in relazione all'età di comparsa della lesione indice e al profilo di rischio neoplastico del soggetto.

Quesito 1. Nei soggetti portatori di variante patogenetica (VP) a carico dei geni *BRCA1* o *BRCA2*, è indicata la chirurgia di riduzione del rischio (mastectomia e/o salpingo-ooforectomia bilaterale) rispetto alla sola sorveglianza clinico-strumentale?

Appare opportuno distinguere, all'interno del quesito, i seguenti quesiti specifici:

- 1.1 Nei soggetti portatori di VP a carico dei geni *BRCA1* o *BRCA2*, è indicata la mastectomia di riduzione del rischio di carcinoma mammario rispetto alla sola sorveglianza clinico-strumentale? A) portatrici sane; B) pazienti con CM in atto o in anamnesi.
- 1.2 Nelle donne sane portatrici di VP a carico dei geni *BRCA1* o *BRCA2*, è indicata la salpingo-ooforectomia bilaterale di riduzione del rischio di carcinoma tubo-ovarico rispetto alla sola sorveglianza clinico-strumentale?

Quesito 1.1. Nei soggetti portatori di VP a carico dei geni *BRCA1* o *BRCA2*, è indicata la mastectomia di riduzione del rischio di carcinoma mammario rispetto alla sola sorveglianza clinico-strumentale?

Nella risposta al presente quesito viene ulteriormente distinta la popolazione di portatrici sane che si sottopongono a MRR vs pazienti affette o con anamnesi positiva per CM che vengono trattate non solo dal lato affetto, ma anche con mastectomia profilattica controlaterale (MPC).

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle evidenze inerenti al quesito che ha condotto alla selezione di 10 lavori da includere, di cui 7 pertinenti al quesito 1.1.

La revisione sistematica di Bermejo-Pérez et al. (2007) (41) dimostra che la MRR, rispetto alla sorveglianza strumentale in genere, si associa ad una riduzione dell'incidenza di CM nelle donne portatrici di VP nei geni *BRCA1/BRCA2*, sia nel setting delle donne carrier non affette, sia in quello delle donne con anamnesi di carcinoma della mammella. In entrambe le popolazioni non è invece stato possibile evidenziare un beneficio in termini di riduzione di mortalità, soprattutto a causa della scarsità di studi e relativi dati.

Limiti: Lo studio citato ha delle limitazioni in termini di selection bias, limitata durata dei follow-up e notevole eterogeneità nelle popolazioni considerate. Altro limite è l'indirectness derivata dal fatto che si tratta di uno studio datato, in un contesto clinico e di tecnica chirurgica quindi non confrontabile con quello attuale.

La revisione sistematica di Ludwig et al. (2016) (42), molto più recente, analizza l'impatto della MRR nelle portatrici di VP *BRCA1/BRCA2* sane. Gli studi analizzati dimostrano una significativa riduzione del rischio di incidenza di CM dopo MRR del 90-95%, con un livello di evidenza considerato moderato (analisi GRADE). Anche in questo caso non è stato possibile dimostrare un vantaggio di sopravvivenza, secondo gli autori, a causa dell'eterogeneità della popolazione e del limitato follow-up. Nella review viene sottolineato l'effetto protettivo della MRR simile in *BRCA1* e *BRCA2*, così come si sottolinea dal punto di vista tecnico che è sicuro

l'approccio *nipple-sparing*, ma non la mastectomia sottocutanea, nella quale un maggiore spessore dei lembi, e quindi di ghiandola residua, riduce l'effetto protettivo della chirurgia. Molto basso (<5%) il riscontro di carcinoma occulto dopo MRR, spesso *in situ*; pertanto non è richiesta la procedura dell'escissione del linfonodo sentinella.

Limiti: Rischio di performance e detection bias per la natura osservazionale degli studi. Imprecisione delle stime per *optimal information size* (OIS) non raggiunta ed importante eterogeneità tra gli studi.

Anche la metanalisi di 4 studi osservazionali prospettici accuratamente selezionati di De Felice et al. (2015) (43) è focalizzata sulla valutazione dell'impatto della MRR nelle portatrici di VP *BRCA1* e *BRCA2* sane. Partendo dal presupposto che queste sono esposte a un rischio cumulativo nella vita di CM del 65-85%, la metanalisi su 2635 donne dimostra una significativa riduzione del rischio di incidenza di CM (HR 0,07; IC95% 0,01-0,44; p=0,004). Osservando che parte della popolazione era stata sottoposta anche a salpingo-ooforectomia (SO) sia tra le operate che nel gruppo di controllo, rappresentando quindi un sottogruppo il cui rischio era potenzialmente meno alto con possibile effetto confondente sull'impatto del beneficio della MRR, la metanalisi è stata effettuata anche separatamente sul sottogruppo sottoposto sia a MRR che a SO. Nel sottogruppo MRR + SO il beneficio in termini di riduzione del rischio di sviluppare un CM rimane alto e significativo (HR 0,11; p=0,03), sebbene leggermente inferiore rispetto a quello conferito dalla sola MRR (HR 0,06; p=0,005). Gli autori sottolineano che, in base a questo, un eventuale effetto protettivo della sola SO non è confrontabile con l'abbattimento del rischio conferito dalla MRR. Peraltro, si commenta che la morbidità legata alla chirurgia senologica, per quanto impattante, è diminuita nel tempo grazie all'avvento di nuove tecniche rispetto agli approcci utilizzati negli studi analizzati. Viene inoltre sottolineato un dato emergente in letteratura, ovvero che la menopausa precoce, pur legata a una chirurgia molto meno impegnativa, ha un impatto sulla qualità di vita immediata (disturbi vasomotori, benessere sessuale e riproduttivo) e sul rischio di patologie future (osteoporosi, eventi acuti cardiovascolari, problemi cognitivi) oggi ben noti, ma allora poco evidenti. Si sottolinea come nella portatrice sana ci sia l'ulteriore vantaggio (rispetto alle donne che hanno avuto un CM) di poter effettuare una terapia ormonale sostitutiva per ridurre la morbidità a breve e lungo termine di una menopausa chirurgica precoce.

Limiti: Rischio di performance e detection bias per la natura osservazionale degli studi.

Li et al. (2016) (44) presentano una metanalisi e revisione sistematica su 14 studi selezionati (di coorte retrospettivi o prospettici, o anche caso/controllo) per rispondere al quesito sull'efficacia della chirurgia profilattica nella riduzione del rischio e della mortalità da CM. Anche questa pubblicazione conferma l'efficacia della MRR nel ridurre il rischio di CM nelle portatrici sane di VP *BRCA* (RR 0,114; IC95% 0,041-0,317); tale effetto si mantiene sostanzialmente analogo separando le popolazioni *BRCA1* vs *BRCA2*. Non viene tuttavia evidenziato, nelle carrier sane sottoposte a MRR, un vantaggio globale di riduzione di mortalità per tutte le cause (riduzione che si osserva invece dopo SO in tutte le sottopopolazioni, sane e affette da CM). Viene analizzata separatamente anche la popolazione di donne con VP *BRCA1* o *BRCA2* con CM (in atto o pregresso); in questo gruppo l'efficacia della MPC risulta statisticamente significativa nel ridurre non solo l'incidenza di CM controlaterale (RR 0,072; IC95% 0,035-0,148), ma anche la mortalità per tutte le cause (HR 0,512; IC95% 0,368-0,714). Vengono anche evidenziati gli effetti avversi della chirurgia profilattica, quali invasività, non reversibilità e morbidità chirurgica; analogamente si sottolinea che la SO determina l'insorgenza di menopausa precoce con relativi sintomi associati, immediati e tardivi.

Limiti: Rischio di performance e detection bias per la natura osservazionale degli studi. Imprecisione delle stime per OIS non raggiunta ed importante eterogeneità tra gli studi.

La review di Carbine et al. (Cochrane, 2018) (25) (ri)valuta l'efficacia della sola mastectomia profilattica, di cui è osservato un incremento. Vengono valutati 61 studi osservazionali su 15.077 donne ad aumentato rischio di CM, non esclusivamente correlato a VP *BRCA*, essendo incluso un "ampio range di fattori di rischio di CM"; ciò che accomuna gli studi è l'effettuazione di mastectomia profilattica, bilaterale o controlaterale, per qualsiasi condizione considerata "a rischio". I risultati di questo studio sono i seguenti: a) in 21 studi la MRR risulta efficace nel ridurre, in donne sane a rischio, sia l'incidenza di CM che la mortalità specifica per CM; tali evidenze sono più forti nelle portatrici di VP *BRCA1* e *BRCA2*; b) in 26 studi la MPC in donne che hanno/hanno avuto un CM riduce l'incidenza di CM controlaterale, in assenza di prove sufficienti dell'impatto sulla sopravvivenza; c) è presente un esaustivo approfondimento sull'impatto della MRR, in particolare: morbidità (elevata), qualità di vita psico-sociale e sessuale, soddisfazione verso la scelta, risultato cosmetico (non sempre ottimale). Questi dati sono utili nel bilancio costo/beneficio, sebbene suscettibili di variabili sia legate all'opzione della donna, sia all'evoluzione delle conoscenze cliniche, tecniche e comunicative.

Limiti: Rischio di performance e detection bias, imprecisione delle stime e mancanza di generalizzabilità tra i risultati.

La metanalisi di Jia et al. (2021) (29) include 7 studi osservazionali di coorte (4 retrospettivi, 3 prospettici) con 3087 pazienti con VP *BRCA1/2* affette da CM unilaterale sottoposte o meno a MPC, valutate in revisione sistematica, di cui 1769 incluse nella metanalisi. Quest'ultima dimostra che nelle pazienti con MPC l'incidenza di CM controlaterale è statisticamente ridotta del 93% (RR 0,07; IC95% 0,03-0,13), evidenziando contestualmente un aumento significativo della sopravvivenza globale del 18% (summary RR 1,15; IC95% 1,04-1,26) e della sopravvivenza cancro-specifica del 18% (RR 1,18; IC95% 1,07-1,31) rispetto alla sorveglianza della mammella controlaterale. In alternativa alla MPC è stata considerata anche la radioterapia sulla mammella sana, che ha evidenziato una riduzione del rischio di CM controlaterale (RR 0,02; IC95% 0,05-0,88) in assenza di incremento significativo della sopravvivenza globale (RR 0,97; IC95% 0,90-1,05) e della sopravvivenza cancro-specifica (RR 0,97; IC95% 0,90-1,05), rispetto al gruppo di sorveglianza. Questa metanalisi dimostra che la MPC, pur raddoppiando la morbidità della chirurgia unilaterale, è l'unico trattamento efficace per migliorare la sopravvivenza nelle pazienti portatrici di VP nei geni *BRCA* affette da CM; conclude che, come già previsto dalle Linee guida dei Paesi occidentali, la MCP dovrebbe essere un'opzione offerta alle donne che sviluppano un CM associato a VP *BRCA1/2*.

Limiti: Rischio di performance e detection bias per la natura osservazionale degli studi. Imprecisione delle stime per OIS non raggiunta ed importante eterogeneità tra gli studi.

Agli studi precedenti è stato aggiunto lo studio olandese prospettico multicentrico di Heemskerk-Gerritsen et al. (2019) (26), non incluso nella più recente review (Carbine et al.), che considera l'impatto della MRR bilaterale sulla mortalità globale e cancro-specifica in portatrici sane di VP *BRCA*, separatamente nelle due varianti 1 e 2. Con un follow-up medio di 10,3 anni, nella popolazione *BRCA1* sottoposta a MRR vs sorveglianza è stato evidenziato un vantaggio sia in termini di sopravvivenza globale (HR 0,40; IC95% 0,20-0,90), sia in termini di mortalità cancro-specifica (HR 0,06; IC95% 0,01-0,46). Nella popolazione *BRCA2* non è stato dimostrato invece un vantaggio significativo sia nella sopravvivenza globale (HR 0,45; IC95% 0,15-1,36), sia nella sopravvivenza cancro-specifica.

Limiti: Rischio di performance e detection bias dovuti alla natura degli studi.

Bilancio beneficio/danno: La qualità dell'evidenza è influenzata dalla preclusione etica alla conduzione di trial prospettici randomizzati. In assenza di evidenze da studi randomizzati, la formulazione della raccomandazione è stata supportata da un processo di consenso basato su discussione strutturata del panel. In tale contesto, nello studio di coorte di Heemskerk-Gerritsen et al. (26) la MRR bilaterale di riduzione del rischio risulta associata a una marcata riduzione dell'occorrenza di carcinoma mammario rispetto alla sola sorveglianza: tra le *BRCA1* carriers, il carcinoma mammario è stato osservato in circa l'1% delle donne dopo MRR, rispetto al 27% di donne in sorveglianza; tra le *BRCA2* carriers, 0% dopo MRR rispetto a circa il 19% in sorveglianza. Nonostante l'eterogeneità degli studi e delle popolazioni considerate, si osserva che tutti convergono sull'efficacia della MRR e della MPC per la prevenzione del CM, quale primo o ulteriore evento oncologico. Per un'evidenza forte dell'impatto sulla mortalità, tuttavia, occorrono ancora studi prospettici, con follow-up più lunghi, sia su portatrici sane, sia su donne con storia personale di CM, per consolidare e definire l'entità del beneficio e la popolazione per la quale il vantaggio è significativo. I dati ad oggi disponibili sull'impatto in termini di riduzione di mortalità suggeriscono un effetto a favore, ma ancora moderato. Tuttavia, il panel esprime una raccomandazione forte a favore perché la MRR e la MPC siano proposte sempre tra le opzioni di riduzione del rischio, considerando che la mastectomia è l'unica strategia di prevenzione primaria altamente efficace, in grado di abbattere l'alto rischio del 90-95%. Tale beneficio è sufficiente per consentire alla donna di valutare l'opzione di prevenzione chirurgica, sia in portatrici sane che in pazienti oncologiche correttamente selezionate. Sono auspicabili anche studi sulla morbidità e qualità di vita dopo MRR/MPC più recenti, in quanto le tecniche demolitive e ricostruttive, il counselling psicologico e il sostegno del mondo associativo possono modificare nel tempo sia l'outcome chirurgico e oncologico, sia l'impatto della mastectomia dal punto di vista della paziente.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica 1.1A	Forza della raccomandazione
Bassa	Nelle portatrici sane di VP a carico dei geni <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> , la mastectomia di riduzione del rischio di CM come opzione alternativa alla sorveglianza strumentale dovrebbe essere presa in considerazione, ai fini di una prevenzione primaria del CM e della mortalità associata (25, 26, 41-44)	Forte a favore*
COI: nessun conflitto dichiarato		

*Situazione paradigmatica suggerita da GRADE (sit. pericolo di vita).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica 1.1B	Forza della raccomandazione
Bassa	Nelle portatrici di VP a carico dei geni <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> con CM in atto o in anamnesi, la mastectomia di riduzione del rischio di carcinoma mammario della mammella controlaterale al tumore (mastectomia controlaterale profilattica) associata alla mastectomia dal lato oncologico, in alternativa alla chirurgia conservativa e alla sorveglianza strumentale, dovrebbe essere presa in considerazione, tenendo conto dell'età della paziente, del gene coinvolto (<i>BRCA1</i> vs <i>BRCA2</i>), della prognosi del tumore già sviluppato e del trattamento adiuvante previsto o in atto (29, 41, 44)	Forte a favore*
COI: nessun conflitto dichiarato		

*Situazione paradigmatica suggerita da GRADE (sit. pericolo di vita).

Quesito 1.2. Nelle donne sane portatrici di VP a carico dei geni *BRCA1* o *BRCA2*, è indicata una salpingo-ooforectomia bilaterale di riduzione del rischio di carcinoma tubo-ovarico rispetto alla sola sorveglianza clinico-strumentale?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle evidenze inerenti al quesito che ha condotto alla selezione di 3 studi.

Gli studi selezionati hanno valutato l'efficacia della salpingo-ooforectomia profilattica bilaterale nella riduzione del rischio di insorgenza del carcinoma ovarico, nelle pazienti portatrici di VP *BRCA1* o *BRCA2*.

La metanalisi di 3 studi prospettici (2014) (45) ha dato prove convincenti a supporto dell'efficacia della strategia chirurgica di riduzione del rischio di carcinoma ovarico con un HR di 0,19 (0,13-0,27), corrispondente ad una riduzione del rischio pari all'81%. Questa riduzione si riscontrava sia in donne con VP in *BRCA1* (HR 0,20; IC95% 0,12-0,32), sia in quelle con VP in *BRCA2* (HR 0,21; IC95% 0,02-1,91), pur essendo di minore entità in queste ultime, probabilmente perché l'incidenza di carcinoma ovarico è più bassa rispetto alle prime. In termini di mortalità globale (non specifica da carcinoma ovarico), la metanalisi suggerisce una riduzione significativa della mortalità generale in tutta la popolazione (HR 0,32; IC95% 0,27-0,38) indipendentemente dal gene interessato (portatrici di VP in *BRCA1*: HR 0,31; IC95% 0,26-0,38; portatrici di VP *BRCA2*: HR 0,36; IC95% 0,25-0,52).

Limiti: Rischio di performance e di detection bias dovuti alla natura degli studi.

La review della Cochrane (46) si propone di valutare l'efficacia della salpingo-ooforectomia bilaterale profilattica in donne portatrici di VP in *BRCA1* o *BRCA2*. Sono stati inclusi 9 studi nella metanalisi (7927 donne, follow-up mediano tra 0,5 e 27,4 anni). I risultati principali confermano una maggiore sopravvivenza globale in donne sottoposte a chirurgia profilattica (HR 0,30; IC95% 0,17-0,52), indipendentemente dal gene coinvolto. Si è vista inoltre una ridotta mortalità per carcinoma dell'ovaio sieroso di alto grado in pazienti sottoposte a rimozione ovarica profilattica; tuttavia tale riduzione di mortalità è chiara solo per le donne con VP *BRCA1* (HR 0,10; IC95% 0,02-0,41), mentre non è possibile arrivare a dati conclusivi per *BRCA2*. Infine, seppur in base ad un unico studio, viene riportato un miglioramento di qualità di vita (correlata alla percezione del rischio di sviluppare carcinoma ovarico) nelle donne sottoposte a prevenzione chirurgica, introducendo l'importanza di questo aspetto.

Limiti: Eterogeneità e mancanza di generalizzabilità tra gli studi.

In un'ulteriore review sistematica (42) sono stati inclusi 6 studi che confrontavano la salpingo-ooforectomia bilaterale profilattica (5484 donne) con la sorveglianza (4504 donne) in termini di riduzione del rischio di insorgenza del carcinoma ovarico in donne con VP di *BRCA1* e *BRCA2*. In quest'analisi viene riportata una rilevante differenza tra le due popolazioni: in particolare, tra le donne che seguono un programma di sorveglianza, il 5,2% sviluppa un carcinoma ovarico durante il follow-up (definito in un range da 2,1 a 6,8 anni), a fronte di meno dell'1% di quelle che si sottopongono a salpingo-ooforectomia bilaterale profilattica, con un simile follow-up (da 2 a 8,2 anni). Dei 6 studi, solo 2 indagano anche l'impatto della chirurgia profilattica in termini di mortalità globale (non specifica da carcinoma ovarico) e si dimostra globalmente una riduzione della mortalità per coloro che sono sottoposte a chirurgia preventiva; tuttavia, solo uno dei due lavori suggerisce una significativa riduzione della mortalità indipendentemente dal gene interessato, mentre nell'esperienza di Domchek et al. (33) il beneficio si riscontra limitatamente alle donne con VP di *BRCA1*.

Limiti: Rischio di selection, performance e detection bias dovuto alla natura degli studi, eterogeneità tra gli studi considerati.

Bilancio beneficio/danno: In assenza di evidenze provenienti da studi clinici randomizzati, la raccomandazione è stata formulata mediante consenso informato basato sull'evidenza disponibile ed una valutazione esplicita del bilancio benefici/danni. Consapevole che: a) la conduzione di trial randomizzati in

questo setting potrebbe essere tecnicamente non fattibile anche considerate le evidenti implicazioni etiche; b) in assenza dei dati in merito agli “esiti” della procedura non è possibile stabilire con certezza che i benefici siano prevalenti sui danni; e c) considerando i chiari risultati di riduzione del rischio e di riduzione della mortalità, il panel esprime una raccomandazione positiva forte a favore della salpingo-ooforectomia bilaterale profilattica, in donne portatrici di VP *BRCA1* o *BRCA2*. In particolare, nello studio multicentrico di Domchek et al. l'intervento di chirurgia profilattica (inclusa la salpingo-ooforectomia bilaterale) è associato a una riduzione del rischio oncologico e a un beneficio in termini di mortalità nelle *BRCA1/2* carriers. Inoltre, una revisione sistematica (Ludwig et al.) e una meta-analisi dedicata (Marchetti et al.) confermano l'associazione tra salpingo-ooforectomia profilattica e riduzione del rischio di carcinoma ovarico/tubarico e della mortalità per tutte le cause nelle *BRCA1* e *BRCA2* carriers. Tali conclusioni risultano coerenti anche con la sintesi della letteratura effettuata in ambito Cochrane (Eleje et al.), pur riconoscendo i limiti derivanti dall'evidenza osservazionale e dall'importanza di una valutazione individualizzata del bilancio benefici/danni (33, 42, 45-46).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Nelle donne portatrici di VP a carico dei geni <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> , la salpingo-ooforectomia bilaterale di riduzione del rischio di carcinoma tubo-ovarico dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione, in quanto unica opzione in grado di ridurre l'incidenza e la mortalità da carcinoma dell'ovaio (42, 45-46)	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Il seguente quesito GRADE è stato svolto e pubblicato nell'ambito delle Linee guida AIOM “Carcinoma mammario in stadio precoce”, a cui si rimanda.

Quesito GRADE. Nelle pazienti con carcinoma mammario operato e mutazione *BRCA* la mastectomia controlaterale profilattica è indicata?

5. I programmi di sorveglianza clinico-strumentale

5.1 Tumori della mammella

Le Linee guida della US Preventive Task Force americana di recente pubblicazione hanno valutato la sensibilità e specificità di mammografia, RM e mammografia associata a RM per donne portatrici di VP *BRCA* non sottoposte a chirurgia profilattica sulla base di una revisione sistematica di 5 studi non randomizzati riportati nella tabella 5.1 (47). La sensibilità della RM è stata superiore rispetto a quella della mammografia negli studi che non hanno valutato la combinazione (48-50), mentre negli studi di Vreemann et al. e Leach et al. l'associazione delle due tecniche si è dimostrata più sensibile (51, 52). La RM annuale può dare una maggiore percentuale di falsi positivi rispetto alla mammografia con una specificità variabile dall'81% al 95% (tabella 5.1).

Tabella 5.1: Confronto tra mammografia e risonanza magnetica in donne portatrici di VP *BRCA* (modificata da Nelson et al., 2019) (47)

Autori	RM		Mammografia		RM e mammografia combinati	
	Sensibilità	Specificità	Sensibilità	Specificità	Sensibilità	Specificità
Cortesi et al., 2006 (48)	100%	NR	50%	NR	NR	NR
Le-Petross et Al., 2011 (49)	92%	87%	NR	82%	NR	NR
Rijnsburger et al., 2010 (50)	77%*	89,7%	35,5%*	94,6%	NR	NR
Vreemann et al., 2018 (51)	63%	95%	45%	98%	66%	94%
Leach et al., 2005 (52)	77%	81%	40%	93%	94%	77%

*Solamente carcinomi invasivi.

Non essendo stati mai condotti trial randomizzati, nessuno studio ha potuto dimostrare un vantaggio di sopravvivenza della RM rispetto alla sola mammografia. Un surrogato del vantaggio di sopravvivenza potrebbe essere considerato l'anticipazione diagnostica mediante l'utilizzo della RM. In tal senso lo studio di Warner et al. ha dimostrato che l'aggiunta della RM allo screening standard con esame clinico, ecografia e

mammografia determina una riduzione significativa degli stadi II-IV alla diagnosi (1,9% vs 6,6%, $p=0,01$) (53). Uno studio successivo all'introduzione delle Linee guida NICE, che raccomandavano la RM annuale nelle portatrici di VP di *BRCA*, ha valutato se l'introduzione di tale metodica associata alla mammografia, rispetto alla sola mammografia o rispetto a nessuno screening intensivo, migliorasse la sopravvivenza delle donne (54). Tale studio ha dimostrato un miglioramento significativo della sopravvivenza per le donne sottoposte a metodica intensiva con mammografia e RM (95,3% vive a 10 anni), rispetto a nessun programma di screening (73,7%; $p=0,002$), ma nessun vantaggio significativo rispetto alla sola mammografia (87,7%; $p=0,075$). Lo stesso autore ha confrontato, in donne portatrici di VP *BRCA2*, 2 coorti, una sottoposta a screening intensivo con mammografia e/o RM e l'altra a nessuno screening intensivo. I risultati hanno mostrato una sopravvivenza cancro-specifica per neoplasia mammaria a 10 anni pari al 74,6% per la popolazione non sottoposta a sorveglianza intensiva, e dell'85,5% per la popolazione sottoposta a sorveglianza intensiva (55). Uno studio che ha valutato i risultati del MARIBS (52), del MRISC (50) e del Canadian group (56) mediante un modello probabilistico della stima di sopravvivenza ha predetto una riduzione della mortalità del 42-47% con la sola mammografia, del 48-61% con la RM e del 50-62% con le metodiche combinate (57).

L'aggiunta dell'ecografia mammaria alla mammografia rispetto alla sola mammografia è stata valutata in uno studio prospettico su 2809 donne a rischio, dimostrando un incremento pari ad 1,1 per 1000 persone/anno nella *detection rate*, anche se questo ha prodotto un contestuale aumento di falsi positivi (58).

L'ecografia mammaria ogni 2 anni è stata valutata in tre diverse categorie di donne (positive per VP *BRCA*, rischio alto >30% senza VP *BRCA* accertate e rischio intermedio >20% fino al 30%, calcolati secondo il modello di Tyrer-Cuzick) in uno studio prospettico ($n=2313$), dimostrando una sensibilità del 29,4%. In associazione alla mammografia la sensibilità è risultata del 100%, mentre la sola mammografia aveva una sensibilità del 66,4% nelle donne ad alto rischio (59).

Una recente revisione della letteratura ha valutato gli studi che consideravano l'uso dell'ecografia mammaria nelle donne con VP *BRCA*. Sono stati stimati i seguenti valori per la metodica: sensibilità media 32%, specificità 96% e valore predittivo positivo 29% (60).

In Italia, alcune Regioni hanno deliberato le Linee guida per la sorveglianza dei soggetti con alto rischio genetico. Nella tabella 5.2 sono riportate le procedure consigliate dalla Regione Emilia-Romagna (61).

Tabella 5.2: Procedure consigliate per la sorveglianza mammaria delle donne portatrici di VP *BRCA1/2* (modificata da Cortesi et al., 2020) (61)

Metodica
Ecografia mammaria semestrale dal momento della diagnosi genetica fino ai 69 anni
Mammografia annuale dai 35 anni fino ai 69 anni, poi biennale fino ai 74 anni
Risonanza magnetica mammaria annuale a partire dall'età di 25 anni fino ai 69 anni

Le Linee guida ESMO, sulla base delle differenze tumorali associate ai geni *BRCA1* e *BRCA2*, ed in particolare sulla base della maggiore proliferazione dei tumori *BRCA1* correlati rispetto a quelli *BRCA2*, propone una strategia di sorveglianza diversificata, suggerendo di eseguire una RM semestrale nei *BRCA1* carriers e annuale nei *BRCA2*, a partire dai 30 anni. Qualora non fosse fattibile eseguire un esame semestrale, la RM nelle donne portatrici di VP *BRCA1* si alternerebbe ad un'ecografia dopo 6 mesi fino ai 40 anni e ad una mammografia dai 40 anni in poi. Per i portatori di VP *BRCA2* la RM va proposta ogni anno (14).

Sorveglianza. I programmi di sorveglianza della mammella femminile includono risonanza magnetica mammaria e hanno un impatto documentato sulla diagnosi precoce, con una ricaduta sulla mortalità ancora da dimostrare (62). La sorveglianza senologica attiva nei soggetti di sesso maschile non è basata su evidenze scientifiche di beneficio, in assenza di studi specifici.

5.2 Tumori dell'ovaio

Le Linee guida ESMO hanno valutato la sensibilità dello screening del carcinoma ovarico nelle portatrici di VP *BRCA1* e *BRCA2* sulla base di studi osservazionali riportati nella **tabella 5.3**. Lo studio di Rosenthal et al. riportava una sensibilità diagnostica del tumore ovarico (94,7%) con il modello ROCA per la valutazione del CA125 ogni 4 mesi associata ad un'ecografia TV ogni anno se i valori erano normali, oppure ogni 2 mesi se anormali (32). Questa alta sensibilità portava ad una riduzione dello stadio di malattia nel 36,8% dei casi. Il positive predictive value (PPV) era pari al 10,8%. Allo stesso modo, lo studio prospettico del Cancer Genetics Network and Gynecologic Oncology Group dimostrava una sensibilità dell'83% con modello ROCA ogni 3 mesi e una specificità del 99% per il CA125 e del 92% per l'ecografia TV (63). Il PPV era inferiore al 10%. Lo studio italiano del Gruppo di Modena sui tumori eredo-familiari dimostrava nelle donne positive per VP

BRCA una sensibilità e una specificità dell'ecografia TV e del dosaggio del CA125 semestrali del 73% e del 99%, rispettivamente, con un 50% di pazienti diagnosticate in stadio I e II (64). Lo stesso gruppo ha successivamente dimostrato che quest'associazione di tecniche semestrali porta ad una diagnosi in stadio I e II nel 77,8% quando l'intervento chirurgico occorre entro 30 giorni dal sospetto diagnostico (65). Nessuno di questi studi ha, purtroppo, dimostrato un vantaggio di sopravvivenza con l'uso del CA125 e dell'ecografia TV rispetto a nessuno screening e il basso PPV riscontrato in questa popolazione ($\leq 10\%$) porta a raccomandare l'ovariectomia e la salpingectomia profilattica come unica strategia per la riduzione del rischio ovarico nelle portatrici di VP *BRCA1/2*, che si associa ad un aumento della sopravvivenza. La sorveglianza ovarica con ecografia TV e dosaggio del CA125 può essere riservata alle donne giovani non ancora sottoposte a intervento di ovariectomia profilattica per motivi di pianificazione familiare e a coloro che non desiderano sottoporsi a tale intervento, alle quali vanno chiaramente esplicitati i limiti della sorveglianza.

Tabella 5.3: Procedure consigliate per la sorveglianza ovarica delle donne portatrici di VP *BRCA1/2*

Autori	CA125 (ROCA)			Ecografia TV annuale		
	Sensibilità	Specificità	PPV	Sensibilità	Specificità	PPV
Rosenthal et al., 2017 (32)	94,7%	NA	10,8%	NR	NR	NR
Skates et al., 2017 (63)	83%	99%	<10%	NR	92%	4,6%
Cortesi et al., 2017 (64)	73%	99%	NR	44%	92%	NR

Sorveglianza. Ad oggi non esiste un protocollo di screening efficace che riduca la mortalità per CO né nella popolazione generale, né nelle donne ad alto rischio genetico quali le portatrici di VP *BRCA1/2*. È proponibile una sorveglianza clinico-strumentale (dosaggio sierico CA125; ecografia transvaginale ed esplorazione pelvica bimanuale ogni 6 mesi), in caso di donne giovani (<35-40 anni per *BRCA1* e <40-45 anni per *BRCA2*) e che non abbiano completato il proprio progetto riproduttivo. Tuttavia, tale sorveglianza non riduce la mortalità e non è indicata come gestione oltre i 40-45 anni (14).

5.3 Tumori della prostata

Circa il 12% dei pazienti affetti da carcinoma prostatico (CP) in fase metastatica è portatore di VP germinali a carico di almeno uno dei geni coinvolti nel riparo del DNA, più frequentemente a carico del gene *BRCA2* (*gBRCA2*) (66). Rispetto ai singoli geni, dati recenti suggeriscono una prevalenza di VP di *gBRCA2* del 3% nella popolazione italiana, simile a quella spagnola e afroamericana, e come tale inferiore a quella anglosassone (5,3%) e cinese (4,3%) (67).

Per la popolazione generale le evidenze disponibili indicano che uno screening organizzato basato sul dosaggio del PSA porterebbe a una minima riduzione della mortalità cancro-specifica, non accompagnata da una riduzione della mortalità globale, con ripercussioni cliniche rilevanti quali sovradiagnosi e sovratrattamento. Pertanto, le Linee guida non raccomandano l'adozione di politiche di screening di popolazione (11, 68-69) (University of Michigan Health System: http://www.med.umich.edu/1info/FHP/practiceguides/adult_cancer.html).

In soggetti senza fattori di rischio è frequente l'uso "spontaneo" (opportunistico) del dosaggio del PSA in uomini asintomatici, di età compresa tra i 50 e i 75 anni e che abbiano un'aspettativa di vita superiore a 10 anni, purché siano fornite informazioni sui rischi (prevalenti) e sui benefici (limitati) legati alla somministrazione del test e alle azioni conseguenti al risultato dello stesso.

In pazienti con fattori di rischio (familiarità, etnia), il monitoraggio del PSA dovrebbe essere avviato tra i 40 e i 50 anni di età, spiegando ugualmente all'interessato i potenziali rischi (sovradiagnosi, sovratrattamento) e i possibili benefici.

Lo studio multicentrico internazionale IMPACT (Identification of Men with a Genetic Predisposition to Prostate Cancer) ha valutato la predisposizione al CP in uomini con VP *BRCA1/2*. Tra gli obiettivi dello studio vi era la valutazione dell'utilità della sorveglianza con PSA per la diagnosi precoce del CP. I pazienti sono stati sottoposti a sorveglianza annuale del PSA per 4 anni e a biopsia prostatica in caso di PSA >3 ng/ml. È stato dimostrato che i portatori di VP *BRCA2* hanno una più alta incidenza di cancro prostatico, diagnosticato ad una più giovane età e clinicamente più aggressivo, rispetto ai non portatori. Sebbene i risultati dello studio suggeriscano un uso della sorveglianza annuale del PSA in uomini portatori di VP *BRCA2*, mentre un follow-up ulteriore è richiesto per valutare il ruolo della sorveglianza nei portatori di VP *BRCA1* (70), a giudizio del

panel si rendono necessarie ulteriori evidenze a supporto di un preciso programma di sorveglianza intensiva, per cui il quesito GRADE seguente (quesito 2 GRADE), su questo tema, è rimandato a quando vi saranno maggiori evidenze.

5.4 Tumori del pancreas

Non è ancora provato che i programmi di sorveglianza pancreatica siano in grado di ridurre la mortalità correlata al CPa. Tuttavia, recenti studi indicano che la sorveglianza di gruppi selezionati di soggetti a rischio consente di diagnosticare CPa in stadio precoce (71-73).

I soggetti portatori di VP a carico di *BRCA1* e *BRCA2* rientrano tra le categorie di soggetti a rischio aumentato di CPa. Nello specifico, secondo Linee guida e raccomandazioni internazionali e nazionali, è indicato sottoporre a sorveglianza pancreatica i soggetti portatori di VP *BRCA1/2* quando in famiglia è presente almeno un parente **di primo o di secondo grado** con CPa (74-76). La sorveglianza andrebbe effettuata con RM dell'addome superiore con colangio-RM o con ecoendoscopia pancreatica, da eseguire con cadenza annuale in assenza di anomalie riscontrate nei precedenti esami (74-75).

Non c'è consenso internazionale sull'età d'inizio della sorveglianza. Le raccomandazioni del Registro Italiano delle Famiglie A Rischio di Carcinoma Pancreatico (IRFARPC) (74), istituito nel 2015, suggeriscono che è indicato iniziare la sorveglianza pancreas-specifica a partire dai 40 anni o 5 anni prima dell'età alla diagnosi del caso più giovane di CPa in famiglia, se questa è più precoce. I risultati della prima analisi del Registro, su 187 soggetti a rischio genetico-familiare, pubblicati nel 2019, hanno riportato un tasso di prevalenza di lesioni maligne pancreatiche del 2,6% (77).

In assenza di un parente di **primo o secondo grado** affetto da CPa, i soggetti portatori di VP *BRCA1/2* non dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza pancreatica, se non nel contesto di specifici studi clinici, e dovrebbero comunque essere resi edotti della scarsità dei dati di letteratura al riguardo (62).

Relativamente al **quesito 2**, il panel ha espresso una votazione differente a seconda della neoplasia di riferimento, come riportato di seguito.

Quesito 2A GRADE. La sorveglianza intensiva vs nessuna sorveglianza dovrebbe essere utilizzata per soggetti portatori di VP dei geni <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i>?
Raccomandazione 2A: Nei soggetti carriers di VP dei geni <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i> una sorveglianza intensiva per <u>tumore mammario</u> può essere presa in considerazione.
Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE
Bilancio beneficio/danno: Nonostante i limiti derivanti dalla natura osservazionale degli studi inclusi e la qualità molto bassa delle evidenze, il panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno condizionato a favore della sorveglianza intensiva per il tumore mammario con mammografia, ecografia e RM nei soggetti carriers di VP a carico dei geni <i>BRCA1</i> e <i>BRCA2</i>.
Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: Outcome di beneficio. Il panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di beneficio: diagnosi precoce/insorgenza, overall survival, cancer-specific survival. Le evidenze a supporto derivano da studi di natura osservazionale. Relativamente alla diagnosi precoce/insorgenza, sono stati identificati 3 studi. Nello studio del MARIBS group (52), 139 donne con VP del gene <i>BRCA1</i> o ad alto rischio per familiarità di I grado sono state sottoposte a sorveglianza intensiva: 88 sono state sottoposte a RM mammaria annuale con riscontro di neoplasia in 12 pazienti (14%); 33 sono state sottoposte a mammografia con riscontro di neoplasia in 3 pazienti (9%); 107 sono state sottoposte sia a RM che a mammografia con riscontro di tumore in 12 pazienti (11%). Nello studio di Warner et al. (2011) (53), 445 donne con VP dei geni <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> su un totale di 1275 sono state sottoposte a sorveglianza con RM mammaria. Dopo 3 anni di follow-up, nelle 445 portatrici sono state riscontrate 41 neoplasie mammarie. L'incidenza di diagnosi precoce è risultata più elevata a 6 anni nel gruppo di coloro che erano state sottoposte a screening (14%) rispetto al controllo (7%). Relativamente all'outcome cancer-specific survival, lo studio di Evans et al. (55) in donne portatrici di VP <i>BRCA2</i> ha confrontato 2 coorti, una sottoposta a sorveglianza intensiva con mammografia e/o RM e l'altra a nessuna sorveglianza intensiva. I risultati hanno mostrato una sopravvivenza cancro-specifica per neoplasia mammaria a 10 anni pari al 74,6% per la popolazione non sottoposta a sorveglianza intensiva, e dell'85,5% per la popolazione sottoposta a sorveglianza intensiva. Nello studio di Warner et al. (2004) (56), 236 donne con VP dei geni <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> sono state sottoposte a sorveglianza intensiva. Il primo anno sono state riscontrate 5 neoplasie con mammografia, 3 con ecografia mammaria e 11 con RM. Il secondo anno sono state riscontrate 3, 4 e 5 neoplasie con mammografia, ecografia mammaria e RM, rispettivamente. La mammografia si è rilevata la tecnica con più alto valore predittivo positivo al primo e al secondo anno (83% e 100% rispettivamente). Complessivamente, la certezza delle prove è stata giudicata molto bassa per rischio di bias e indirectness. La sorveglianza intensiva è risultata globalmente accettata e fattibile, nonostante la possibilità di ripercussioni in termini di impatto psicologico, e un'equità di accesso alla RM da implementare e rendere omogenea sull'intero territorio nazionale. Outcome di danno. Il panel ha identificato i seguenti outcome di danno: delayed detection rate e morbidity rate. Sono stati inclusi 5 studi (52, 53, 55, 56, 62). Tuttavia, in tali studi, l'impatto sugli outcome definiti critici dal panel non era evidenziabile.
Implicazioni per le ricerche future: Si rendono necessarie maggiori evidenze derivanti da studi prospettici.
Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA per rischio di bias e indirectness.
COI: nessun conflitto dichiarato

Quesito 2B GRADE. La sorveglianza intensiva vs nessuna sorveglianza dovrebbe essere utilizzata per soggetti portatori di VP dei geni *BRCA1* e *BRCA2*?

Raccomandazione 2B: Nelle donne portatrici di VP dei geni *BRCA1* e *BRCA2* una sorveglianza intensiva per tumore ovarico non dovrebbe essere presa in considerazione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE

Bilancio beneficio/danno:

In relazione all'esiguità e alla qualità molto bassa delle evidenze, con i limiti derivanti dalla natura osservazionale degli studi inclusi, il panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno condizionato a sfavore della sorveglianza intensiva per il tumore ovarico in donne portatrici di VP a carico dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, se non nelle donne giovani non ancora sottoposte a intervento di salpingo-ooforectomia profilattica per motivi di pianificazione familiare. Tale opzione può essere offerta anche alle donne che non vogliono effettuare la chirurgia di riduzione del rischio spiegando chiaramente che, tuttavia, la sorveglianza non anticipa la diagnosi di malattia e non ne riduce la mortalità.

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno:

Outcome di beneficio. Il panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di beneficio: diagnosi precoce/insorgenza, overall survival, cancer-specific survival.

Relativamente alla sorveglianza intensiva per il tumore ovarico, outcome diagnosi precoce/insorgenza, nello studio osservazionale di Vasen et al. (62), 7 donne con VP a carico del gene *BRCA1* e 18 con VP *BRCA2* sono state sottoposte a sorveglianza intensiva con ecografia ovarica. Il follow-up medio è stato di 37 mesi. La sorveglianza ha portato alla diagnosi di neoplasia ovarica in 6 pazienti (6%).

Outcome di danno. Il panel ha identificato i seguenti outcome di danno: delayed detection rate e morbidity rate. È stato incluso 1 studio (62). Tuttavia, in tale studio l'impatto sugli outcome definiti critici dal panel non era evidenziabile.

Implicazioni per le ricerche future: Si rendono necessarie maggiori evidenze derivanti da studi prospettici.

Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA per rischio di bias e indirectness.

COI: nessun conflitto dichiarato

Relativamente al tumore prostatico, per quanto riguarda il quesito 2 GRADE, il panel non si è espresso sulla sorveglianza intensiva per l'esiguità delle prove esistenti. Il quesito verrà rivalutato dal panel in relazione alla pubblicazione di nuove evidenze scientifiche, raccomandando nel frattempo l'inclusione dei carriers in programmi di ricerca clinica.

Quesito 2C GRADE. La sorveglianza intensiva vs nessuna sorveglianza dovrebbe essere utilizzata per soggetti portatori di VP dei geni *BRCA1* e *BRCA2*?

Raccomandazione 2C: Nei soggetti portatori di VP dei geni *BRCA1* e *BRCA2* una sorveglianza intensiva per tumore pancreatico non dovrebbe essere presa in considerazione.

Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A SFAVORE

Bilancio beneficio/danno:

In relazione all'esiguità e alla qualità molto bassa delle evidenze, con i limiti derivanti dalla natura osservazionale degli studi inclusi, il panel ha giudicato il bilancio beneficio/danno condizionato a sfavore della sorveglianza intensiva per il tumore pancreatico in soggetti portatori di VP a carico dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, in assenza di almeno un parente di I o II grado affetto da tumore del pancreas.

Motivazioni/commenti al bilancio beneficio/danno: Outcome di beneficio. Il panel ha giudicato come critici i seguenti outcome di beneficio: diagnosi precoce/insorgenza, overall survival, cancer-specific survival. Relativamente alla sorveglianza intensiva per il tumore pancreatico, outcome diagnosi precoce/insorgenza, nello studio di Canto et al. (78), ad un follow-up mediano di 5,6 anni è stata riscontrata una neoplasia del pancreas in 30 pazienti su 68 considerati ad alto rischio per la presenza di VP a carico dei geni <i>BRCA1</i> o <i>BRCA2</i> e/o forte familiarità. La sorveglianza veniva effettuata con ecoendoscopia, RM e/o TC addome. Nello stesso studio, la sopravvivenza dei pazienti con neoplasia del pancreas è stata superiore per i soggetti sottoposti a sorveglianza intensiva rispetto a chi non l'aveva ricevuta. Outcome di danno. Il panel ha identificato i seguenti outcome di danno: delayed detection rate e morbidity rate. È stato incluso 1 studio (78). Tuttavia, in tale studio l'impatto sugli outcome definiti critici dal panel non era evidenziabile.
Implicazioni per le ricerche future: Si rendono necessarie maggiori evidenze derivanti da studi prospettici.
Qualità globale delle prove: MOLTO BASSA per rischio di bias e indirectness.
COI: nessun conflitto dichiarato

Quesito 3. I soggetti portatori di VP che conferiscono un aumentato rischio di tumore del pancreas, con o senza familiarità in base alle categorie di rischio, dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza per tumore pancreatico rispetto a nessuna sorveglianza?

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati PubMed ed Embase (vedi *Appendice*). Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 5 studi.

Nel 2018, l'analisi retrospettiva monocentrica di DaVee et al. (79) ha riportato i risultati di un programma di sorveglianza per CPa, basato su ecoendoscopia, risonanza magnetica o TC e rivolto ai soggetti con VP a carico dei geni *BRCA1*, *BRCA2*, *TP53*, *STK11*, *MSH2* e *ATM* con o senza familiarità per CPa. Su 86 casi, 64 (74,4%) erano portatori di VP dei geni *BRCA1* e *BRCA2*, e in 23 di questi (26,7%) sono state identificate anomalie pancreatiche, ma nessun caso di lesione pre-maligna o francamente maligna.

Limiti: Imprecisione delle stime, design retrospettivo.

Nel 2022, lo studio CAPS5 di Dbouk et al. (71) ha riportato i risultati dell'analisi più corposa dei dati del consorzio internazionale CAPS (Cancer of the Pancreas Screening). Inoltre, lo studio fondeva i dati ottenuti con quelli dell'istituzione che ha fatto da pioniere sulla sorveglianza per CPa, la Johns Hopkins University di Baltimora (USA).

Lo studio aveva come obiettivo la valutazione dello stadio di malattia (I vs >I) e dei dati di sopravvivenza dei CPa (o delle lesioni pre-neoplastiche, secondo criteri CAPS) (80) intercettati durante la sorveglianza per CPa. L'analisi dei risultati è stata effettuata su un totale di 1461 soggetti ad alto rischio sottoposti a sorveglianza, di cui il 48,5% era portatore di VP (con o senza familiarità per CPa, a seconda della categoria di rischio). Dei 13

casi di lesioni carcinomatose conclamate o di lesioni ad alto rischio (ad es. PanIN di alto grado, o IPMN con displasia di alto grado), 7 sono state identificate in soggetti portatori di VP. Da segnalare inoltre che 5 carcinomi erano in stadio I, e che 2 delle 3 lesioni pre-neoplastiche erano insorte in soggetti con VP. La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti ai quali era stato diagnosticato un carcinoma in corso di sorveglianza era del 73,3%, con una mediana di 9,8 anni (vs 1,5 anni dei carcinomi identificati al di fuori della sorveglianza).

I dati forniti dallo studio sono estremamente incoraggianti, sia circa l'opportunità di sottoporre a sorveglianza i soggetti a rischio portatori di VP (con o senza familiarità per CPa, a seconda della categoria di rischio), sia per i dati di sopravvivenza, mai stati storicamente così elevati in coorti di soggetti affetti da CPa.

Limiti: Performance e detection bias e imprecisione delle stime.

Nel 2022 sono stati pubblicati i risultati di uno studio di sorveglianza pancreatica di 357 individui portatori di VP di *CDKN2A*, seguiti annualmente con risonanza magnetica ed ecoendoscopia opzionale (81). Sono stati identificati 36 casi di CPa in 31 pazienti (8,9%), con un'incidenza cumulativa del 20,7% a 70 anni. L'83,3% dei casi era resecabile alla diagnosi. La sopravvivenza mediana è stata di 26,8 (IQR 20,6-non disponibile) mesi; quella a 5 anni globale del 32,4% (IC95% 19,1-54,8), mentre quella dei resecati del 44,1% (IC95% 27,2-71,3). I risultati riportati dagli autori in una casistica considerevole di soggetti sottoposti a sorveglianza per CPa evidenziano quanto noto in letteratura, e cioè che le VP di *CDKN2A* conferiscono un elevato rischio *lifetime* di sviluppare CPa, inclusi i secondi tumori primitivi.

Limiti: Performance e detection bias e imprecisione delle stime.

Nel 2023 (82) gli stessi sperimentatori, da una coorte complessiva di 43.762 soggetti affetti da una diagnosi di CPa diagnosticati nell'intervallo 2002-2020 provenienti dal registro olandese, avevano selezionato 31 pazienti portatori di una VP germinale in *CDKN2A* e sottoposti ad un programma nazionale di sorveglianza, basato sull'impiego annuale della risonanza magnetica, da confrontare con 155 pazienti non sottoposti ad alcuna strategia di sorveglianza (rapporto 1:5) con una strategia basata sull'impiego del propensity score e considerando come parametri di interesse l'anno della diagnosi, il sesso, l'età alla diagnosi e la localizzazione tumorale. I risultati di questo studio evidenziavano come coloro che venivano sottoposti ad una strategia di sorveglianza avevano maggiori possibilità di ricevere una diagnosi in stadio precoce (stadio I 38,7% vs 5,8%)

e di ricevere un trattamento chirurgico (71% vs 18,7%). Ciò inoltre si traduceva in un miglioramento del tasso di sopravvivenza a 5 anni (32,4% vs 4,3%) e della sopravvivenza globale mediana (26,8 mesi vs 5,2 mesi).

Limiti: Performance, detection e reporting bias e imprecisione delle stime.

Uno studio spagnolo monocentrico nel 2023 (83) ha riportato i dati di sorveglianza strumentale per CPa in una coorte di 78 soggetti portatori di una VP a carico di *CDKN2A*, sottoposti annualmente a ecoendoscopia o a risonanza magnetica addominale. Ad un follow-up mediano di 66 mesi, solo un CPa è stato identificato, in stadio precoce, e molte lesioni pancreatiche a basso potenziale maligno.

Limiti: Performance e detection bias e imprecisione delle stime.

Bilancio beneficio/danno: In assenza di trial randomizzati, la raccomandazione è stata formulata tramite valutazione dell'evidenza disponibile e del bilancio benefici/danni. La qualità dell'evidenza è influenzata dalla presenza di studi prospettici di qualità sufficiente, ma che non rispondono pienamente al quesito clinico sull'efficacia di un programma di sorveglianza per CPa rispetto all'assenza di sorveglianza, a parte i lavori succitati di Klatte et al. (81-82). Tuttavia, visti i risultati di sopravvivenza riportati da Dbouk et al. (71) sui CPa diagnosticati precocemente e trattati, e considerati i dati di Klatte et al. (81-82) che supportano un potenziale miglioramento degli outcome nei soggetti ad alto rischio sottoposti a sorveglianza rispetto a controlli comparabili, il panel esprime una raccomandazione forte a favore della sorveglianza dei soggetti portatori di VP genetiche, in base alle categorie di rischio.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei soggetti con età ≥ 18 anni e portatori di VP a carico di <i>CDKN2A</i> , o affetti da sindrome di Peutz-Jeghers, con o senza familiarità per CPa, la sorveglianza per CPa nell'ambito di programmi di ricerca dedicati dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (71, 79, 81, 84-85)	Forte a favore*
Molto bassa	Nei soggetti con età ≥ 18 anni e portatori di VP ad alto rischio a carico dei geni <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>ATM</i> e <i>PALB2</i> , o affetti da sindrome di Lynch, aventi anche familiarità di primo o secondo grado per CPa, la sorveglianza per CPa nell'ambito di programmi di ricerca dedicati dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione (71, 79, 81, 84-85)	Forte a favore*
COI: nessun conflitto dichiarato		

* Situazione paradigmatica suggerita dal GRADE (sit. pericolo di vita).

Per i dettagli sulle varie categorie di rischio, differenti a seconda della predisposizione genetica, si veda la tabella sottostante e si faccia riferimento a Capurso et al. (74).

Criterio di inclusione	Definizione	Inizio sorveglianza radiologica annuale
Cancro pancreatico familiare	≥ 3 membri affetti da CPa sulla stessa linea di sangue di primo, secondo o terzo grado; ≥ 2 membri affetti da CPa sulla stessa linea di sangue, di cui almeno uno di primo grado	45 anni o 10 anni di meno del caso più giovane di CPa in famiglia
Sindrome del melanoma familiare (FAMMM)	VP confermata a carico di <i>CDKN2A</i> , a prescindere dalla storia familiare di CPa	30 anni
Sindrome di Peutz-Jeghers	Diagnosi di sindrome di Peutz-Jeghers, a prescindere dalla storia familiare di CPa	30 anni
VP <i>BRCA1/2</i>	VP <i>BRCA1/BRCA2</i> e familiarità per CPa (primo o secondo grado)	40 anni o 5 anni di meno del caso più giovane di CPa in famiglia
VP <i>PALB2</i> e <i>ATM</i>	VP <i>BRCA1/BRCA2</i> e familiarità per CPa (primo o secondo grado)	40 anni o 5 anni di meno del caso più giovane di CPa in famiglia
Sindrome di Lynch	Diagnosi di sindrome di Lynch e familiarità per CPa (primo o secondo grado)	40 anni o 5 anni di meno del caso più giovane di CPa in famiglia

6. Il test BRCA come strumento predittivo di efficacia di terapie antitumorali

6.1 Tumori della mammella

La necessità di definire lo stato genetico di un paziente oncologico ai fini della programmazione terapeutica ha imposto di trovare soluzioni alternative in grado di superare la complessità della consulenza genetica tradizionale in termini di fasi e tempi di esecuzione.

In questo contesto, si è affermato un nuovo modello, il “Mainstreaming Cancer Genetics” (MCG), nel quale si ritiene appropriato che oncologi medici e altri specialisti del percorso diagnostico e terapeutico oncologico avviino direttamente il paziente alla diagnosi genetica quando presenta caratteristiche di malattia tali da rendere utile al team oncologico il risultato di uno specifico test genetico costituzionale a scopo di trattamento (ad es. test *BRCA*). Nell’ambito del tumore della mammella non solo la disponibilità di farmaci come i PARP-inibitori (PARPi), sia nel setting metastatico sia in quello adiuvante, ma anche l’uso di chemioterapici che danneggiano il DNA hanno reso necessario sviluppare sempre di più tale modello, per offrire a tutti i pazienti portatori di VP terapie specifiche e più efficaci. In particolare, l’uso del carboplatino nei tumori triplo negativi metastatici *BRCA* mutati ha dimostrato un *rate* di risposte molto elevato, variabile dal 54,5% al 68%, superiore rispetto al docetaxel (86-87). I PARPi olaparib, talazoparib e veliparib hanno tutti dimostrato in studi di fase III nella malattia metastatica con VP *BRCA* (a recettori negativi e positivi) un vantaggio significativo in progression-free survival (PFS) rispetto alla chemioterapia (88-90). I dati di overall survival (OS) ottenuti negli studi OlympiAD ed EMBRACA non hanno mostrato vantaggi significativi (91-92).

In Italia, olaparib e talazoparib sono rimborsati per il trattamento del carcinoma mammario metastatico triplo negativo in pazienti con VP *gBRCA1/2*. La rimborsabilità di olaparib richiede un precedente trattamento, in qualsiasi setting, con un’antraciclina, un taxano e sali di platino – questi ultimi con un disease-free interval (DFI) di almeno 12 mesi se ricevuti nel contesto (neo)adiuvante – ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti. La rimborsabilità di talazoparib per il trattamento del carcinoma mammario metastatico triplo negativo prevede invece una precedente terapia con antraciclina e/o un taxano e sali di platino – questi ultimi con un DFI di almeno 6 mesi se ricevuti nel contesto (neo)adiuvante – ad eccezione dei pazienti non idonei per tali trattamenti.

Infine, talazoparib è attualmente l'unico PARPi che ha ottenuto la rimborsabilità in monoterapia per il trattamento di pazienti con VP *BRCA* affetti da CM localmente avanzato o metastatico con recettori ormonali positivi HER2-negativi, precedentemente trattati con antraciclina e/o taxani e terapia endocrina e dopo aver ricevuto una prima linea di terapia con inibitori delle chinasi ciclino-dipendenti (CDK4/6).

Studi di associazione con PARPi e immunoterapici sono stati considerati in pazienti con tumore mammario metastatico e VP germinali di *BRCA1/2*. Tali studi sono stati condotti sia in pazienti metastatiche triplo negative, sia con recettori positivi, con ORR variabili dal 21% al 63,3%, e PFS mediane che andavano da 2,3 a 9,9 mesi (93-94). Nello studio MEDIOLA, la mediana di OS è stata di 20,5 e 23,4 mesi nelle pazienti triplo negative e a recettori ormonali positivi, rispettivamente (94).

Nel setting adiuvante, lo studio OlympiA ha dimostrato un vantaggio significativo in termini di iDFS, DDFS, OS, e secondi tumori a favore di olaparib vs nessun trattamento in pazienti portatrici di VP germinali *BRCA1/2* affette da neoplasia mammaria HER2-negativa (a recettori positivi o negativi) ad alto rischio (95-96).

L'indicazione all'utilizzo di olaparib in adiuvante in pazienti portatrici di VP germinali dei geni *BRCA1* o *BRCA2*, sia a recettori ormonali negativi, sia a recettori ormonali positivi, è stata oggetto del seguente quesito clinico:

Quesito. Dovrebbe un trattamento adiuvante con olaparib (+ terapia ormonale se HR+) vs nessun trattamento (+ terapia ormonale se HR+) essere utilizzato per pazienti con carcinoma mammario HER2-negativo ad alto rischio e VP germinale *BRCA* (che abbiano completato chemioterapia [neo]adiuvante)?

nell'ambito delle Linee guida AIOM "Carcinoma mammario in stadio precoce", a cui si rimanda.

In Italia, olaparib adiuvante è approvato da AIFA e rimborsato da parte del Sistema Sanitario Nazionale secondo la seguente indicazione (determina n. 632/2023, GU Serie Generale n. 251 del 26/10/2023): "olaparib è indicato in monoterapia o in associazione con la terapia endocrina per il trattamento adiuvante di pazienti adulti con cancro della mammella allo stadio iniziale ad alto rischio, HER2-negativo, e con mutazioni nella linea germinale *BRCA1/2*, precedentemente trattati con chemioterapia neoadiuvante o adiuvante".

Nel trattamento neoadiuvante, lo studio TBCRC 031 ha dimostrato che l'antraciclina associata alla ciclofosfamide per 4 cicli è in grado di produrre un 26% di pCR *rate* rispetto al 18% indotto dal cisplatino in pazienti con VP germinale *BRCA1/2* a recettori positivi e negativi (97).

Nel trattamento neoadiuvante, 2 studi di fase II, il NEOTALA e il GeparOLA, hanno mostrato nella popolazione g*BRCA* un tasso di pCR pari rispettivamente al 45,8% e al 60%, utilizzando talazoparib e olaparib, quest'ultimo in associazione alla chemioterapia (98-99).

Le indicazioni e le modalità di accesso al test BRCA ai fini predittivi sono modulate in base alla probabilità a priori di riscontro di VP *BRCA*. Il test BRCA a fini prognostici e predittivi di risposta alle terapie può essere prescritto, oltre che dal genetista, dall'oncologo, e per alcune tipologie di pazienti anche dai chirurghi senologi con competenze oncologiche. Lo specialista che prescrive il test è responsabile anche di informare adeguatamente la/il paziente su significato e possibili implicazioni del test (**box 6.1**). In caso di riscontro di variante (patogenetica o di incerto significato, VUS) deve essere prontamente attivata la consulenza genetica. In presenza di criteri di familiarità, invece, il test deve essere inserito in un percorso di consulenza genetica (o in un percorso multidisciplinare comprendente il medico genetista), la cui priorità deve essere adeguata all'esigenza clinica.

Box 6.1: Criteri per l'invio al test BRCA in pazienti eleggibili a trattamenti specifici in caso di VP germinale

1. Pazienti con caratteristiche cliniche associate a un'aumentata probabilità di variante patogenetica (VP) di *BRCA1/2*, indipendentemente dalla storia familiare:

- donna con neoplasia sia mammaria che ovarica;
- donna con carcinoma mammario ≤ 40 anni;
- donna con carcinoma mammario triplo negativo (qualsiasi età);
- donna con carcinoma mammario bilaterale ≤ 50 anni;
- uomo con carcinoma mammario.

Per questa categoria di pazienti, il test BRCA, se eseguito in urgenza per stabilire il trattamento (locoregionale e/o sistemico), può essere richiesto, oltre che dai genetisti, anche da oncologi e chirurghi senologi opportunamente formati, che si fanno garanti della corretta informazione del/della paziente.

2. Pazienti senza caratteristiche cliniche associate a un'aumentata probabilità di VP *BRCA*:

- paziente con carcinoma mammario in stadio iniziale a recettori ormonali positivi e ≥ 4 linfonodi positivi;
- paziente con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi con precedente CT neoadiuvante, residuo di malattia e CPS/EG score ≥ 3 ;
- paziente con carcinoma mammario metastatico recettori ormonali positivi/HER2-negativo già sottoposta a chemioterapia con antracicline/taxani e trattamento endocrino (qualora possibili), in progressione dopo inibitori di CDK 4/6 per la malattia avanzata.

Per questa categoria di pazienti, il test BRCA a fini predittivi di risposta alle terapie e prognostici viene richiesto dall'oncologo opportunamente formato, che si fa garante della corretta informazione del/della paziente.

Fonte: Linee guida AIOM 2023 "Carcinoma mammario in stadio precoce".

6.2 Tumori dell'ovaio

Studi retrospettivi hanno mostrato una migliore prognosi, un più alto tasso di risposta ai regimi chemioterapici contenenti platino ed un intervallo di tempo tra le recidive della malattia molto più lungo in pazienti con carcinoma ovarico portatrici di VP a carico dei geni *BRCA1* e *BRCA2* rispetto alle pazienti non portatrici (100-104). Queste caratteristiche sono attribuite al deficit del sistema di ricombinazione omologa (HRD) che si traduce, nei tumori dell'ovaio, in una ridotta capacità delle cellule tumorali di riparare le rotture a doppio filamento (*Double-Strand Break*, DSB) del DNA indotte dal platino, conferendo così una maggiore chemiosensibilità ad altri agenti chemioterapici, come la doxorubicina liposomiale peghilata, ed anche una maggiore sensibilità all'inibizione dell'enzima PARP.

Studi prospettici randomizzati di fase II e III hanno dimostrato il notevole beneficio della terapia di mantenimento con PARPi al momento della recidiva platino-sensibile e nella malattia di nuova diagnosi (sia come agenti singoli che in combinazione all'antiangiogenetico bevacizumab). Nonostante il vantaggio si sia dimostrato maggiore nelle pazienti portatrici di VP a carico di *BRCA1* e *BRCA2*, i risultati di questi studi confermano il beneficio anche nelle pazienti con e senza deficit a carico del sistema di ricombinazione omologa (HRD e *Homologous Recombination Proficient*, HRP), sebbene di diversa entità (20-21, 105-108).

Per questo motivo è importante testare le pazienti con carcinoma ovarico (**box 6.2**) sia per i geni *BRCA1/2* che per il sistema di ricombinazione omologa (valutazione dell'HRD a livello somatico), perché le pazienti che risultano positive al test presentano una prognosi migliore e un maggiore beneficio al trattamento con PARPi. Va però sottolineato che i dati più recenti mostrano che lo stato *BRCA1/2* non sempre correla con quello HRD, perché il deficit di ricombinazione omologa può dipendere dal tipo di mutazione presente a livello somatico e/o germinale (109).

Pertanto, **l'invio al test BRCA è raccomandato sin dal momento della prima diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, di carcinoma delle tube di Falloppio o di carcinoma peritoneale primitivo, a prescindere dall'età della paziente e dalla storia familiare.** Ai fini terapeutici, il completamento con il test HRD andrebbe preso in considerazione sia per le mutate che per le non mutate, in quanto i meccanismi che determinano lo stato di HRD non sono ancora completamente noti e non dipendono in assoluto dalla presenza di mutazione in *BRCA1/2*.

Box 6.2: Neoplasie ovariche nelle pazienti portatrici di VP *BRCA*

Il carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio/tuba di Falloppio/peritoneo rappresenta la principale neoplasia del tratto genitale femminile correlata con varianti patogenetiche di *BRCA1* e *BRCA2*. Altre neoplasie ovariche meno frequentemente riportate nelle pazienti portatrici di VP *BRCA* sono rappresentate da: carcinosarcoma, carcinoma endometrioide di alto grado, carcinoma a cellule chiare e carcinoma indifferenziato. Inoltre, il carcinoma sieroso tubarico intraepiteliale (STIC) si riscontra nel 3-5% delle pazienti con VP *BRCA* sottoposte a salpingo-ooforectomia profilattica. Tuttavia, dato che questa neoplasia coinvolge esclusivamente l'estremità fimbriata delle tube, è necessario effettuare un campionamento estensivo delle fimbrie secondo il protocollo SEE-FIM (Sectioning and Extensively Examining the Fimbriated end) in modo da massimizzare la probabilità di identificare questa neoplasia.

Inoltre i carcinomi sierosi di alto grado *BRCA1*-associati presentano frequentemente un peculiare pattern morfologico definito SET (solido, simil-endometrioide, transizionale) unitamente ad un elevato indice mitotico, alla presenza di linfociti infiltranti il tumore (TIL) ed a focolai di necrosi geografica e comedonecrosi.

D'altra parte, i carcinomi sierosi *BRCA2*-associati presentano pattern morfologici simili alle forme *BRCA1*-associate, eccetto che per la presenza di TIL e di focolai di necrosi.

6.2.1 Tipologie di test

Il panel ritiene di raccomandare in prima istanza la ricerca delle VP di *BRCA1/2* su tessuto tumorale, in quanto il test *BRCA* su sangue periferico è in grado di evidenziare soltanto le varianti costituzionali/ereditarie. La natura della variante identificata (costituzionale o somatica) sarà contestualmente stabilita analizzando un tessuto normale (sangue, altro tessuto).

Nel caso di presenza di variante somatica dei geni *BRCA1* o *BRCA2* nel tessuto tumorale, la paziente avrà accesso al trattamento con inibitore di PARP. Nel caso di presenza di variante costituzionale, oltre alla possibilità di accedere al trattamento con inibitore di PARP, la paziente potrà accedere, attraverso la consulenza genetica, al percorso preventivo (tramite l'avvio di programmi di sorveglianza clinico-strumentale o l'effettuazione di strategie di riduzione del rischio).

Le pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato di alto grado possono accedere al test HRD (vedi descrizione nel paragrafo 3.1 e Linee guida di patologia) per valutare nel tessuto tumorale lo stato del sistema di ricombinazione omologa e conoscere la sensibilità al PARP-inibitore e/o offrire la possibilità di accedere alla combinazione olaparib-bevacizumab approvata come mantenimento dopo una prima linea a base di platino (19).

6.3 Tumori della prostata

Il test BRCA è consigliato per i pazienti con CP metastatico. L'identificazione di una VP nei geni *BRCA1*-*BRCA2* consente di pianificare nei pazienti affetti un percorso terapeutico adeguato. Uno studio prospettico di fase III randomizzato ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza globale della terapia con PARPi nel CP resistente alla castrazione (mCRPC) (110). Altri studi di fase III randomizzati hanno impiegato la combinazione di PARPi con terapie ormonali di nuova generazione (111). Lo studio PROpel, con aggiunta di olaparib ad abiraterone, ha mostrato un beneficio in termini di sopravvivenza libera da progressione in tutti i pazienti con mCRPC indipendentemente dallo stato mutazionale, ma con un vantaggio in sopravvivenza globale ad analisi finale pre-specificata limitato a soggetti con VP *BRCA* (HR 0,29; IC95% 0,14-0,56) (112). Lo studio MAGNITUDE, che prevede niraparib in aggiunta ad abiraterone, giunto alla seconda analisi ad interim, mostra un vantaggio in sopravvivenza globale nella popolazione *BRCA*-mutata, anche se solo in quella selezionata rispetto a cross-over successivo (HR 0,54; IC95% 0,33-0,90) (113-114). Lo studio TALAPRO-2 ha valutato l'aggiunta di talazoparib a enzalutamide mostrando alla prima analisi ad interim sia un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione nella coorte di pazienti mCRPC non selezionati per lo stato mutazionale (114), sia un vantaggio nella popolazione di pazienti HRR-mutati nella rispettiva coorte (HR 0,45; IC95% 0,33-0,61) con effetti più spiccati in soggetti con VP *BRCA* (HR 0,20; IC95% 0,11-0,36). Risultati più maturi sono attesi per i dati di sopravvivenza globale (115).

Nel complesso, gli studi PROpel, MAGNITUDE e TALAPRO-2 hanno confermato BRCA quale essenziale biomarker predittivo di efficacia ai PARPi grazie alla forte correlazione con la sopravvivenza libera da progressione e globale, mentre si attendono dati più maturi del TALAPRO-2 per confermare l'impatto dell'HRR in quest'ambito. In questi diversi studi, la selezione o stratificazione molecolare è stata basata sul test BRCA o HRR su tessuto tumorale. La valutazione molecolare su tessuto tumorale deve essere considerata il test di riferimento per la selezione del trattamento con PARPi.

Nei più recenti trial clinici in pazienti affetti da carcinoma prostatico metastatico, la biopsia liquida è stata utilizzata come test di riferimento – al pari dell'analisi su tessuto – per la determinazione dello stato molecolare di *BRCA1/2*. Diversi studi hanno evidenziato come, in questi pazienti, la concordanza tra varianti riscontrate sul tessuto e su sangue sia elevata (116-118). Inoltre, il valore predittivo delle varianti riscontrate tramite

biopsia liquida è paragonabile a quello ottenuto mediante analisi su tessuto, come evidenziato dalle analisi esplorative degli studi PROfound (119) e TRITON-2 (117). Questi dati suggeriscono come la biopsia liquida possa svolgere un ruolo rilevante nella caratterizzazione molecolare, specialmente in pazienti il cui tessuto tumorale sia inadeguato per tali analisi, compresa l'esecuzione del test BRCA nell'eleggibilità a trattamenti con PARP-inibitori (120). Tuttavia, l'approccio diagnostico mediante biopsia liquida deve essere, al momento, utilizzato con cautela considerando la frequenza, fino al 20%, di falsi negativi e la mancanza di standardizzazione ed armonizzazione nelle procedure pre-analitiche ed analitiche delle piattaforme NGS nello specifico setting (117-119).

6.4 Tumori del pancreas

Le Linee guida europee ed americane attualmente raccomandano il test per la determinazione delle VP germinali e somatiche dei geni *BRCA1/2* per tutti i pazienti affetti da tumore del pancreas, indipendentemente dalla storia personale o familiare, dall'età e/o dall'etnia, al fine di massimizzare le opportunità di trattamento e lo screening eredo-familiare (121-122).

Le raccomandazioni AIOM per l'implementazione del test BRCA predittivo e preventivo nei pazienti con tumore del pancreas suggeriscono l'utilizzo di un test BRCA su sangue periferico (<https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2024-carcinoma-del-pancreas-esocrino/>; <https://www.aiom.it/raccomandazioni-per-limplementazione-del-test-brca-predittivo-e-preventivo-nei-tumori-della-mammella-dellovaio-del-pancreas-e-della-prostata/>). Per massimizzare l'identificazione delle varianti si consiglia, ove possibile, anche il test somatico. In caso di positività, si rende necessario verificare se la variante è di natura germinale.

Uno studio retrospettivo su 71 pazienti affetti da adenocarcinoma pancreatico duttale (PDAC) non resecabile positivi per VP di *BRCA1/2* ha documentato un miglioramento della OS in risposta ad un trattamento platinum-based rispetto ad un trattamento privo di derivati del platino (22 mesi vs 9 mesi; $p=0,039$) (123). Un'analisi retrospettiva condotta su 26 pazienti affetti da CPa portatori di VP in *BRCA1/2* ha documentato un migliore tasso di risposta oggettiva (ORR) alla chemioterapia a base di platino (ORR 58% vs 21%; $p=0,0022$) e anche un migliore controllo della malattia con una PFS di 10,1 mesi nella coorte dei pazienti portatori rispetto ai 6,9 mesi nella coorte di controllo (HR 0,43; IC95% 0,25-0,74; $p=0,0068$) (124). Sebbene non ci sia una chiara evidenza della superiorità in prima linea degli schemi contenenti platino rispetto a quelli platinum-free, ad oggi

le Linee guida nazionali ed internazionali raccomandano in prima linea FOLFIRINOX o gemcitabina + cisplatino (123). Per quanto riguarda invece il setting perioperatorio, il vantaggio dell'utilizzo di una chemioterapia platinum-based in pazienti con VP germinali di *BRCA1/2* e *PALB2* è stato documentato in un'analisi retrospettiva su 96 pazienti, 32 dei quali erano portatori. È stato riportato un vantaggio sia in termini di OS che in termini di TTP (19,9 vs 11,7 mesi), anche se non statisticamente significativo (125). Inoltre, una recente analisi retrospettiva ha documentato un migliore tasso di risposte complete al trattamento neoadiuvante con FOLFIRINOX in pazienti con PDCA borderline resecabile con VP di *BRCA1/2* rispetto ai pazienti wild-type (44,4% vs 10%; $p=0,009$) (126). In Italia, da settembre 2019 a febbraio 2022 è stato possibile utilizzare nell'ambito di un *Early Access Program* l'olaparib, un PARPi, in mantenimento dopo una terapia a base di platino nei pazienti affetti da PDCA metastatico e portatori di VP in *BRCA1/2*. Questo alla luce dei risultati dello studio di fase III POLO, che ha dimostrato un miglioramento in termini di PFS dall'utilizzo del mantenimento con olaparib rispetto al placebo (PFS 7,4 vs 3,8 mesi; HR 0,53; IC95% 0,35-0,82; $p=0,004$) (127). Attualmente, questo farmaco non è accessibile dopo delibera AIFA pubblicata l'11 gennaio 2023, alla luce dell'aggiornamento dei risultati dello studio POLO che non hanno documentato un beneficio significativo in termini di OS (128). Nonostante, sulla base del forte razionale biologico, numerosi PARPi già in uso in altre patologie (come niraparib, beliparib, rucaparib e talazoparib) siano ancora in corso di valutazione in pazienti con PDCA positivi per VP di *BRCA1/2*, sia in monoterapia che in associazione con chemioterapia e/o immunoterapia, nessuno di questi trova, attualmente, indicazione nel trattamento del CPa.

Quesito 4. Nei soggetti affetti da adenocarcinoma pancreatico, non selezionati per storia familiare, considerate la prevalenza e la ricaduta clinica, può essere presa in considerazione la consulenza genetica per l'identificazione di varianti patogenetiche a carico dei geni *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A*, *ATM* e *PALB2* rispetto a non effettuare la consulenza genetica?

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

Lo studio di Astiazaran-Symonds et al. (2022) (129) affronta la tematica del potenziale bias di accertamento nell'affrontare la prevalenza di VP in geni di predisposizione e il rischio di sviluppare un PDAC, con un approccio "genome first". Gran parte di ciò che si conosce sulla genetica del PDAC, infatti, deriva dalla selezione, nella pratica clinica, di individui ad alto rischio, a causa di una rilevante storia personale e familiare

di PDAC e neoplasie correlate, che si sottopongono a test diagnostici molecolari. Sebbene l'identificazione di VP in individui con PDAC fornisca informazioni utili sull'associazione tra queste varianti e il rischio di sviluppare questo tumore, questo approccio potrebbe sovrastimare le associazioni a causa del potenziale di bias di accertamento. L'analisi condotta sui dati genomici e fenotipici della popolazione generale non selezionata per una specifica diagnosi (coorti UKB e GHS, per un totale di 376.068 individui, di cui 1009 affetti da PDAC) rileva globalmente il 2,4% di soggetti eterozigoti per VP in *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A*, *CHEK2* e *PALB2* nella popolazione generale e il 7% negli individui affetti da PDAC.

Lo studio stima anche il rischio di PDAC dovuto alle VP nei singoli geni, riscontrando i valori più elevati per *ATM*, *CDKN2A* e *PALB2* e quelli più bassi per *CHEK2*; quest'ultimo dato è correlato con l'elevata frequenza (>1%) di VP a carico di questo gene nella popolazione generale (8).

Limiti: Rischio di performance e detection bias, imprecisione delle stime.

Una review sistematica della letteratura di Astiazaran-Symonds et al. (2021) (130) ha analizzato i dati di 27 studi e più di 12.000 pazienti, e ha identificato in *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A*, *CHEK2* e *PALB2* i geni più frequentemente (>9% dei casi) alterati in pazienti affetti da CPa non selezionati per storia familiare (familial pancreatic cancer, FPC) né per sospetta sindrome tumorale ereditaria (*cancer predisposition syndrome*, CPS). I geni con la più alta prevalenza di portatori di VP nella categoria FPC erano *ATM*, *BRCA2* e *CDKN2A* (8%). *BRCA2* e *ATM* hanno mostrato la più alta prevalenza di VP sia nella coorte FPC che in quella di pazienti non selezionati. Ad eccezione di *CDKN2A*, tutti i geni con le più alte prevalenze di VP sono coinvolti nella predisposizione a tumore alla mammella e all'ovaio, il che suggerisce che siano anche i geni più fortemente associati al rischio di tumore al pancreas. Questo dato è a supporto di una forte sovrapposizione tra i geni che sottendono alla suscettibilità alle diverse neoplasie, ma nessun singolo gene risulta essere predominante per il tumore pancreatico.

Limiti: Rischio di performance e detection bias.

Lo studio di Puccini et al. (2022) (131), analizzando con un pannello di 51 geni una casistica di 422 pazienti affetti da PDAC, non selezionati per alto rischio in base a storia personale o familiare, identifica VP nel 17% dei casi. Tra queste, VP in *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2* e *CDKN2A* si ritrovano nell'11,1% dei casi. Le VP più

frequenti sono a carico di *CDKN2A* (4,5% dei casi, tutti diagnosticati al di sopra dei 50 anni), *BRCA2* e *BRCA1* (3% e 1,5% dei casi, tutti diagnosticati entro i 70 anni di età) e *ATM* (2,1%). Il 41% dei pazienti portatori di VP non presentava storia personale o familiare indicativa di FPC o CP, quindi non sarebbero stati identificati seguendo i criteri classici di accesso e consulenza al test. Le VP in *CDKN2A* erano più frequenti nei pazienti con anamnesi familiare di PDAC (14,5%) e con anamnesi personale o familiare di melanoma (20%), ma presentavano un tasso elevato (2,8%) anche nei casi sporadici. Le VP in *BRCA1/2* erano più frequenti in soggetti con un'anamnesi personale e/o familiare di cancro al seno/ovarico (15,8%) e si ritrovavano nel 3,6% nei pazienti con anamnesi familiare di PDAC. Le VP in *ATM* erano più frequenti nei pazienti con anamnesi familiare di PDAC (5,4%) e con anamnesi personale o familiare di melanoma (3,3%) e pari a *BRCA1/2* (1,7-1,8%) nei casi sporadici. Lo studio supporta l'utilità dell'analisi dei geni *CDKN2A* e *ATM* in aggiunta a *BRCA1/2*, indipendentemente dalla storia familiare, in questi pazienti.

Limiti: Questo studio, in cui la prevalenza di VP è simile agli studi precedentemente descritti ad eccezione di *CDKN2A*, per il quale risulta più elevata, potrebbe tuttavia risentire, proprio per quanto riguarda *CDKN2A*, della frequenza elevata di VP founder nella popolazione studiata.

Lo studio di Rapposelli et al. (2021) (132) si inserisce studiando 60 casi affetti da PDAC non selezionati con un pannello di 24 geni che include altri geni di suscettibilità al cancro oltre a *BRCA1* e *BRCA2*. Gli autori trovano VP (1 *BRCA1*, 3 *BRCA2*, 2 *ATM*, 1 *PALB2*, 1 *RAD50*) nel 13,3% dei casi, suggerendo che il test genetico con un pannello multigenico esteso dovrebbe essere eseguito in tutti i pazienti con PDAC, per consentire lo screening per PDAC e di altri tumori correlati a tali geni in tutti i membri della famiglia a rischio e per valutare l'idoneità dei pazienti alle opzioni terapeutiche emergenti.

Limiti: Rischio di performance e detection bias, imprecisione delle stime.

Bilancio beneficio/danno: In assenza di trial randomizzati dedicati, la proposta è stata formulata tramite valutazione dell'evidenza di prevalenza/ricaduta clinica e del bilancio benefici/danni. Globalmente, in considerazione della prevalenza delle VP nei geni *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A* e *PALB2* nella casistica PDAC non selezionata, della ricaduta clinica in termini di possibile inserimento in protocolli di sorveglianza dei portatori di VP per il PDAC (si vedano i criteri di arruolamento del Registro Italiano delle Famiglie A

Rischio di Carcinoma Pancreatico (IRFARPC) e dell'Associazione Italiana per lo Studio del Pancreas, AISP) e ai fini di una prevenzione (primaria e/o secondaria) oncologica per il tumore della mammella e dell'ovaio, e per il melanoma nell'ambito familiare, può essere presa in considerazione la consulenza genetica per l'identificazione di VP a carico dei geni *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A*, *ATM* e *PALB2*, essendo tale prevalenza ritenuta significativa. In una revisione sistematica su 14.887 pazienti con PDAC, la frequenza complessiva di portatori di VP risultava ~9%, con una prevalenza ~9,3% nelle coorti *unselected*; tra i geni con maggiore frequenza di VP nelle coorti *unselected* rientravano *BRCA2* (~3,16%), *ATM* (~2,59%), *BRCA1* (~1,08%), *CDKN2A* (~0,89%) e *PALB2* (~0,65%), supportando l'utilità di un approccio multigene anche al di fuori della selezione per familiarità (130).

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Nei soggetti affetti da adenocarcinoma pancreatico, non selezionati per storia familiare, considerate la prevalenza e la ricaduta clinica, la consulenza genetica per l'identificazione di varianti patogenetiche a carico dei geni <i>BRCA1</i> , <i>BRCA2</i> , <i>CDKN2A</i> , <i>ATM</i> e <i>PALB2</i> può essere presa in considerazione (129-132)	Condizionata a favore
COI: Paola Ghiorzo si è astenuta dalla votazione della raccomandazione		

7. Gli interventi psicologici nel percorso di consulenza genetica

Gli interventi psicologici devono rispondere ai bisogni del consultante e dei suoi familiari in merito a:

- Sostenere l'autonomia decisionale della persona relativa alla scelta di eseguire i test genetici e rinforzare il senso di controllo.
- Favorire l'adattamento al cambiamento indotto dalla condizione di portatore di mutazione e migliorare le strategie di coping, alleviando il distress emotivo.
- Promuovere la conoscenza e favorire la consapevolezza del rischio oncologico, delle relative strategie di gestione e dei possibili esiti dei programmi di sorveglianza e riduzione del rischio.
- Sostenere il processo decisionale sulle strategie di gestione del rischio.
- Sostenere la persona nella comunicazione della propria diagnosi genetica ai familiari.
- Favorire l'adesione dei familiari al processo di consulenza genetica e il loro adattamento in termini di conoscenze, consapevolezza e responsabilità.
- Favorire la comunicazione del consultante con gli operatori sanitari, in particolare con il medico.

L'intervento psicologico si suddivide in:

- Assessment dei predittori dell'impatto psicologico quali: aspetti psicoaffettivi, strategie di coping, percezione del rischio, credenze rispetto alle strategie di gestione del rischio, perdita di parenti di primo grado a causa della malattia, presenza di lutti non elaborati, disturbo dell'adattamento legato alla storia personale di malattia, supporto familiare.
- Interventi psicologici specifici rivolti al consultante e/o ai suoi familiari.
- Interventi integrati con l'équipe curante nell'ottica del modello biopsicosociale.
- Formazione alle competenze comunicative e relazionali degli operatori sanitari e alle abilità al lavoro in équipe integrata, attraverso l'acquisizione di conoscenze teoriche e l'elaborazione dei vissuti emotivi relativi all'attività assistenziale (133-142).

Bibliografia

1. Plon SE, Eccles DM, Easton D, Foulkes WD, Genuardi M, Greenblatt MS, et al. Sequence variant classification and reporting: recommendations for improving the interpretation of cancer susceptibility genetic test results. *Hum Mutat.* 2008;29(11):1282-91.
2. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, Gastier-Foster J, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24.
3. Russo A, Incorvaia L, Capoluongo E, Tagliaferri P, Gori S, Cortesi L, et al. Implementation of preventive and predictive BRCA testing in patients with breast, ovarian, pancreatic, and prostate cancer: a position paper of Italian Scientific Societies. *ESMO Open.* 2022;7(3):100459.
4. Daly MB, Pal T, Maxwell KN, Churpek J, Kohlmann W, AlHilli Z, et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic, Version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw.* 2023;21(10):1000-10.
5. Pujol P, Barberis M, Beer P, Friedman E, Piulats JM, Capoluongo ED, et al. Clinical practice guidelines for BRCA1 and BRCA2 genetic testing. *Eur J Cancer.* 2021;146:30-47.
6. Hu C, Hart SN, Gnanaolivu R, Huang H, Lee KY, Na J, et al. A Population-Based Study of Genes Previously Implicated in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(5):440-51.
7. Tung NM, Boughey JC, Pierce LJ, Robson ME, Bedrosian I, Dietz JR, et al. Management of Hereditary Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology, American Society for Radiation Oncology, and Society of Surgical Oncology Guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(18):2080-106.
8. van Leenders GJLH, van der Kwast TH, Grignon DJ, Evans AJ, Kristiansen G, Kweldam CF, et al. The 2019 International Society of Urological Pathology (ISUP) Consensus Conference on Grading of Prostatic Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* 2020;44(8):e87-e99.
9. Silvestri V, Leslie G, Barnes DR, Agnarsson BA, Aittomäki K, Alducci E, et al. Characterization of the Cancer Spectrum in Men With Germline BRCA1 and BRCA2 Pathogenic Variants: Results From the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA). *JAMA Oncol.* 2020;6(8):1218-30.
10. Ajani JA, D'Amico TA, Bentrem DJ, Chao J, Cooke D, Corvera C, et al. Gastric Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(2):167-92.
11. Schaeffer EM, Srinivas S, Adra N, An Y, Barocas D, Bitting R, et al. NCCN Guidelines® Insights: Prostate Cancer, Version 1.2023. *J Natl Compr Canc Netw.* 2022;20(12):1288-98.
12. Weiss JM, Gupta S, Burke CA, Axell L, Chen LM, Chung DC, et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021;19(10):1122-32.
13. Marmolejo DH, Wong MYZ, Bajalica-Lagercrantz S, Tischkowitz M, Balmaña J, 3 eE-GTG. Overview of hereditary breast and ovarian cancer (HBOC) guidelines across Europe. *Eur J Med Genet.* 2021;64(12):104350.
14. Sessa C, Balmaña J, Bober SL, Cardoso MJ, Colombo N, Curigliano G, et al. Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline. *Ann Oncol.* 2023;34(1):33-47.
15. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, D'Andrea AD. Homologous Recombination Deficiency: Exploiting the Fundamental Vulnerability of Ovarian Cancer. *Cancer Discov.* 2015;5(11):1137-54.
16. Frampton GM, Fichtenholtz A, Otto GA, Wang K, Downing SR, He J, et al. Development and validation of a clinical cancer genomic profiling test based on massively parallel DNA sequencing. *Nat Biotechnol.* 2013;31(11):1023-31.
17. Lønning PE, Nikolaienko O, Pan K, Kurian AW, Eikesdal HP, Pettinger M, et al. Constitutional BRCA1 Methylation and Risk of Incident Triple-Negative Breast Cancer and High-grade Serous Ovarian Cancer. *JAMA Oncol.* 2022;8(11):1579-87.
18. Capoluongo ED, Pellegrino B, Arenare L, Califano D, Scambia G, Beltrame L, et al. Alternative academic approaches for testing homologous recombination deficiency in ovarian cancer in the MITO16A/MaNGO-OV2 trial. *ESMO Open.* 2022;7(5):100585.
19. González-Martín A, Desauw C, Heitz F, Cropet C, Gargiulo P, Berger R, et al. Maintenance olaparib plus bevacizumab in patients with newly diagnosed advanced high-grade ovarian cancer: Main analysis of second progression-free survival in the phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Eur J Cancer.* 2022;174:221-31.
20. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(22):2154-64.
21. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10106):1949-61.
22. Kuchenbaecker KB, Hopper JL, Barnes DR, Phillips KA, Mooij TM, Roos-Blom MJ, et al. Risks of Breast, Ovarian, and Contralateral Breast Cancer for BRCA1 and BRCA2 Mutation Carriers. *JAMA.* 2017;317(23):2402-16.

23. Bruno E, Oliverio A, Paradiso A, Daniele A, Tommasi S, Terribile DA, et al. Lifestyle Characteristics in Women Carriers of BRCA Mutations: Results From an Italian Trial Cohort. *Clin Breast Cancer*. 2021;21(3):e168-e76.
24. Hunt KK, Euhus DM, Boughey JC, Chagpar AB, Feldman SM, Hansen NM, et al. Society of Surgical Oncology Breast Disease Working Group Statement on Prophylactic (Risk-Reducing) Mastectomy. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(2):375-97.
25. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD002748.
26. Heemskerk-Gerritsen BAM, Jager A, Koppert LB, Obdeijn AI, Collée M, Meijers-Heijboer HEJ, et al. Survival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;177(3):723-33.
27. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(11):812-22.
28. Nara M, Ishihara S, Kitano A, Tamura N, Aruga T, Kobayashi D, et al. Does breast-conserving surgery with radiotherapy in BRCA-mutation carriers significantly increase ipsilateral breast tumor recurrence? A systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer*. 2022;29(3):394-401.
29. Jia Z, Li J, Zhang Y, Wang X, Xing J, Xing Z, et al. Contralateral risk-reducing local therapy in breast cancer patients with BRCA1/2 mutations: systemic review and meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2021;21(1):512.
30. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, Krischer JP, Fiorica J, Arango H, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer*. 2005;104(12):2807-16.
31. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol*. 2007;25(11):1329-33.
32. Rosenthal AN, Fraser LSM, Philpott S, Manchanda R, Burnell M, Badman P, et al. Evidence of Stage Shift in Women Diagnosed With Ovarian Cancer During Phase II of the United Kingdom Familial Ovarian Cancer Screening Study. *J Clin Oncol*. 2017;35(13):1411-20.
33. Domchek SM, Friebel TM, Singer CF, Evans DG, Lynch HT, Isaacs C, et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010;304(9):967-75.
34. Steenbeek MP, Harmsen MG, Hoogerbrugge N, de Jong MA, Maas AHM, Prins JB, et al. Association of Salpingectomy With Delayed Oophorectomy Versus Salpingo-oophorectomy With Quality of Life in BRCA1/2 Pathogenic Variant Carriers: A Nonrandomized Controlled Trial. *JAMA Oncol*. 2021;7(8):1203-12.
35. Gaba F, Robbani S, Singh N, McCluggage WG, Wilkinson N, Ganesan R, et al. Preventing Ovarian Cancer through early Excision of Tubes and late Ovarian Removal (PROTECTOR): protocol for a prospective non-randomised multi-center trial. *Int J Gynecol Cancer*. 2021;31(2):286-91.
36. de Jonge MM, de Kroon CD, Jenner DJ, Oosting J, de Hullu JA, Mourits MJE, et al. Endometrial Cancer Risk in Women With Germline BRCA1 or BRCA2 Mutations: Multicenter Cohort Study. *J Natl Cancer Inst*. 2021;113(9):1203-11.
37. Shu CA, Pike MC, Jotwani AR, Friebel TM, Soslow RA, Levine DA, et al. Uterine Cancer After Risk-Reducing Salpingo-oophorectomy Without Hysterectomy in Women With BRCA Mutations. *JAMA Oncol*. 2016;2(11):1434-40.
38. Paiella S, Salvia R, De Pastena M, Pollini T, Casetti L, Landoni L, et al. Screening/surveillance programs for pancreatic cancer in familial high-risk individuals: A systematic review and proportion meta-analysis of screening results. *Pancreatol*. 2018;18(4):420-8.
39. Li S, Silvestri V, Leslie G, Rebbeck TR, Neuhausen SL, Hopper JL, et al. Cancer Risks Associated With. *J Clin Oncol*. 2022;40(14):1529-41.
40. Patel VL, Busch EL, Friebel TM, Cronin A, Leslie G, McGuffog L, et al. Association of Genomic Domains in. *Cancer Res*. 2020;80(3):624-38.
41. Bermejo-Pérez MJ, Márquez-Calderón S, Llanos-Méndez A. Effectiveness of preventive interventions in BRCA1/2 gene mutation carriers: a systematic review. *Int J Cancer*. 2007;121(2):225-31.
42. Ludwig KK, Neuner J, Butler A, Geurts JL, Kong AL. Risk reduction and survival benefit of prophylactic surgery in BRCA mutation carriers, a systematic review. *Am J Surg*. 2016;212(4):660-9.
43. De Felice F, Marchetti C, Musella A, Palaia I, Perniola G, Musio D, et al. Bilateral risk-reduction mastectomy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a meta-analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(9):2876-80.
44. Li X, You R, Wang X, Liu C, Xu Z, Zhou J, et al. Effectiveness of Prophylactic Surgeries in BRCA1 or BRCA2 Mutation Carriers: A Meta-analysis and Systematic Review. *Clin Cancer Res*. 2016;22(15):3971-81.
45. Marchetti C, De Felice F, Palaia I, Perniola G, Musella A, Musio D, et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy: a meta-analysis on impact on ovarian cancer risk and all cause mortality in BRCA 1 and BRCA 2 mutation carriers. *BMC Womens Health*. 2014;14:150.
46. Eleje GU, Eke AC, Ezebialu IU, Ikechebelu JI, Ugwu EO, Okonkwo OO. Risk-reducing bilateral salpingo-oophorectomy in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8(8):CD012464.
47. Nelson HD, Pappas M, Cantor A, Haney E, Holmes R. Risk Assessment, Genetic Counseling, and Genetic Testing for BRCA-Related Cancer in Women: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2019;322(7):666-85.

48. Cortesi L, Turchetti D, Marchi I, Fracca A, Canossi B, Rachele B, et al. Breast cancer screening in women at increased risk according to different family histories: an update of the Modena Study Group experience. *BMC Cancer*. 2006;6:210.
49. Le-Petross HT, Whitman GJ, Atchley DP, Yuan Y, Gutierrez-Barrera A, Hortobagyi GN, et al. Effectiveness of alternating mammography and magnetic resonance imaging for screening women with deleterious BRCA mutations at high risk of breast cancer. *Cancer*. 2011;117(17):3900-7.
50. Rijnsburger AJ, Obdeijn IM, Kaas R, Tilanus-Linthorst MM, Boetes C, Loo CE, et al. BRCA1-associated breast cancers present differently from BRCA2-associated and familial cases: long-term follow-up of the Dutch MRISC Screening Study. *J Clin Oncol*. 2010;28(36):5265-73.
51. Vreemann S, Gubern-Mérida A, Schlooz-Vries MS, Bult P, van Gils CH, Hoogerbrugge N, et al. Influence of Risk Category and Screening Round on the Performance of an MR Imaging and Mammography Screening Program in Carriers of the BRCA Mutation and Other Women at Increased Risk. *Radiology*. 2018;286(2):443-51.
52. Leach MO, Boggis CR, Dixon AK, Easton DF, Eeles RA, Evans DG, et al. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*. 2005;365(9473):1769-78.
53. Warner E, Hill K, Causer P, Plewes D, Jong R, Yaffe M, et al. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*. 2011;29(13):1664-9.
54. Evans DG, Kesavan N, Lim Y, Gadde S, Hurley E, Massat NJ, et al. MRI breast screening in high-risk women: cancer detection and survival analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(3):663-72.
55. Evans DG, Harkness EF, Howell A, Wilson M, Hurley E, Holmen MM, et al. Intensive breast screening in BRCA2 mutation carriers is associated with reduced breast cancer specific and all cause mortality. *Hered Cancer Clin Pract*. 2016;14:8.
56. Warner E, Plewes DB, Hill KA, Causer PA, Zubovits JT, Jong RA, et al. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *JAMA*. 2004;292(11):1317-25.
57. Heijnsdijk EA, Warner E, Gilbert FJ, Tilanus-Linthorst MM, Evans G, Causer PA, et al. Differences in natural history between breast cancers in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and effects of MRI screening-MRISC, MARIBS, and Canadian studies combined. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(9):1458-68.
58. Berg WA, Blume JD, Cormack JB, Mendelson EB, Lehrer D, Böhm-Vélez M, et al. Combined screening with ultrasound and mammography vs mammography alone in women at elevated risk of breast cancer. *JAMA*. 2008;299(18):2151-63.
59. Cortesi L, Canossi B, Battista R, Pecchi A, Drago A, Dal Molin C, et al. Breast ultrasonography (BU) in the screening protocol for women at hereditary-familial risk of breast cancer: has the time come to rethink the role of BU according to different risk categories? *Int J Cancer*. 2019;144(5):1001-9.
60. Elezaby M, Lees B, Maturen KE, Barroilhet L, Wisinski KB, Schrager S, et al. Mutation Carriers: Breast and Ovarian Cancer Screening Guidelines and Imaging Considerations. *Radiology*. 2019;291(3):554-69.
61. Cortesi L, Baldassarri B, Ferretti S, Razzaboni E, Bella M, Bucchi L, et al. A regional population-based hereditary breast cancer screening tool in Italy: First 5-year results. *Cancer Med*. 2020;9(7):2579-89.
62. Vasen HF, Tesfay E, Boonstra H, Mourits MJ, Rutgers E, Verheyen R, et al. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eur J Cancer*. 2005;41(4):549-54.
63. Skates SJ, Greene MH, Buys SS, Mai PL, Brown P, Piedmonte M, et al. Early Detection of Ovarian Cancer using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm with Frequent CA125 Testing in Women at Increased Familial Risk - Combined Results from Two Screening Trials. *Clin Cancer Res*. 2017;23(14):3628-37.
64. Cortesi L, De Matteis E, Toss A, Marchi I, Medici V, Contu G, et al. Evaluation of Transvaginal Ultrasound plus CA-125 Measurement and Prophylactic Salpingo-Oophorectomy in Women at Different Risk Levels of Ovarian Cancer: The Modena Study Group Cohort Study. *Oncology*. 2017;93(6):377-86.
65. Grandi G, Del Savio MC, Boggio Sola V, Monari F, Melotti C, Facchinetti F. Attitudes of women towards products containing hormones (hormonal contraceptives or hormone therapy): what changes from pre to postmenopause? *Ann Med*. 2021;53(1):908-15.
66. Pritchard CC, Mateo J, Walsh MF, De Sarkar N, Abida W, Beltran H, et al. Inherited DNA-Repair Gene Mutations in Men with Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2016;375(5):443-53.
67. Casadei C, Scarpi E, Conteduca V, Gurioli G, Cursano MC, Brighi N, et al. Inherited Mutations in DNA Damage Repair Genes in Italian Men with Metastatic Prostate Cancer: Results from the Meet-URO 10 Study. *Eur Urol Open Sci*. 2024;61:44-51.
68. Cimadamore A, Scarpelli M, Cheng L, Lopez-Beltran A, Galosi AB, Montorsi F, et al. Re: Maria Chiara Sighinolfi, Bernardo Rocco's Words of Wisdom re: EAU Guidelines: Prostate Cancer 2019. Mottet N, van den Bergh RCN, Briers E, et al. <https://uroweb.org/guideline/prostate-Cancer/>. *Eur Urol* 2019;76:871. *Eur Urol*. 2020;77(5):e122-e7.
69. Grossman DC, Curry SJ, Owens DK, Bibbins-Domingo K, Caughey AB, Davidson KW, et al. Screening for Prostate Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2018;319(18):1901-13.

70. Carter HB, Albertsen PC, Barry MJ, Etzioni R, Freedland SJ, Greene KL, et al. Early detection of prostate cancer: AUA Guideline. *J Urol*. 2013;190(2):419-26.
71. Dbouk M, Katona BW, Brand RE, Chak A, Syngal S, Farrell JJ, et al. The Multicenter Cancer of Pancreas Screening Study: Impact on Stage and Survival. *J Clin Oncol*. 2022;40(28):3257-66.
72. Overbeek KA, Levink IJM, Koopmann BDM, Harinck F, Konings ICAW, Ausems MGEM, et al. Long-term yield of pancreatic cancer surveillance in high-risk individuals. *Gut*. 2022;71(6):1152-60.
73. Overbeek KA, Goggins MG, Dbouk M, Levink IJM, Koopmann BDM, Chuidian M, et al. Timeline of Development of Pancreatic Cancer and Implications for Successful Early Detection in High-Risk Individuals. *Gastroenterology*. 2022;162(3):772-85.e4.
74. Capurso G, Paiella S, Carrara S, Butturini G, Secchettin E, Frulloni L, et al. Italian registry of families at risk of pancreatic cancer: AISP Familial Pancreatic Cancer Study Group. *Dig Liver Dis*. 2020;52(10):1126-30.
75. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut*. 2020;69(1):7-17.
76. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW, et al. ACG clinical guideline: Genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol*. 2015;110(2):223-62; quiz 63.
77. Paiella S, Capurso G, Cavestro GM, Butturini G, Pezzilli R, Salvia R, et al. Results of First-Round of Surveillance in Individuals at High-Risk of Pancreatic Cancer from the AISP (Italian Association for the Study of the Pancreas) Registry. *Am J Gastroenterol*. 2019;114(4):665-70.
78. Canto MI, Almario JA, Schulick RD, Yeo CJ, Klein A, Blackford A, et al. Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance. *Gastroenterology*. 2018;155(3):740-51.e2.
79. DaVee T, Coronel E, Papafragkakis C, Thaiudom S, Lanke G, Chakinala RC, et al. Pancreatic cancer screening in high-risk individuals with germline genetic mutations. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(6):1443-50.
80. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, et al. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut*. 2013;62(3):339-47.
81. Klatte DCF, Boekstijn B, Wasser MNJM, Feshtali Shahbazi S, Ibrahim IS, Mieog JSD, et al. Pancreatic Cancer Surveillance in Carriers of a Germline. *J Clin Oncol*. 2022;40(28):3267-77.
82. Klatte DCF, Boekstijn B, Onnekink AM, Dekker FW, van der Geest LG, Wasser MNJM, et al. Surveillance for Pancreatic Cancer in High-Risk Individuals Leads to Improved Outcomes: A Propensity Score-Matched Analysis. *Gastroenterology*. 2023;164(7):1223-31.e4.
83. Llach J, Aguilera P, Sánchez A, Ginès A, Fernández-Esparrach G, Soy G, et al. Pancreatic Cancer Surveillance in Carriers of a Germline Pathogenic Variant in. *Cancers (Basel)*. 2023;15(6).
84. Paluch-Shimon S, Cardoso F, Sessa C, Balmana J, Cardoso MJ, Gilbert F, et al. Prevention and screening in BRCA mutation carriers and other breast/ovarian hereditary cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guidelines for cancer prevention and screening. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v103-v10.
85. Shah I, Silva-Santisteban A, Germansky KA, Trindade A, Raphael KL, Kushnir V, et al. Pancreatic Cancer Screening for At-Risk Individuals (Pancreas Scan Study): Yield, Harms, and Outcomes From a Prospective Multicenter Study. *Am J Gastroenterol*. 2023;118(9):1664-70.
86. Tutt A, Tovey H, Cheang MCU, Kernaghan S, Kilburn L, Gazinska P, et al. Carboplatin in BRCA1/2-mutated and triple-negative breast cancer BRCAness subgroups: the TNT Trial. *Nat Med*. 2018;24(5):628-37.
87. Isakoff SJ, Mayer EL, He L, Traina TA, Carey LA, Krag KJ, et al. TBCRC009: A Multicenter Phase II Clinical Trial of Platinum Monotherapy With Biomarker Assessment in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1902-9.
88. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523-33.
89. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753-63.
90. Diéras V, Han HS, Kaufman B, Wildiers H, Friedlander M, Ayoub JP, et al. Veliparib with carboplatin and paclitaxel in BRCA-mutated advanced breast cancer (BROCADE3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020;21(10):1269-82.
91. Robson ME, Tung N, Conte P, Im SA, Senkus E, Xu B, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: Olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558-66.
92. Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, Rugo HS, Lee KH, Gonçalves A, et al. Talazoparib versus chemotherapy in patients with germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from the EMBRACA trial. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1526-35.

93. Vinayak S, Tolaney SM, Schwartzberg L, Mita M, McCann G, Tan AR, et al. Open-label Clinical Trial of Niraparib Combined With Pembrolizumab for Treatment of Advanced or Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(8):1132-40.
94. Domchek SM, Postel-Vinay S, Im SA, Park YH, Delord JP, Italiano A, et al. Olaparib and durvalumab in patients with germline BRCA-mutated metastatic breast cancer (MEDIOLA): an open-label, multicentre, phase 1/2, basket study. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1155-64.
95. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, Viale G, Fumagalli D, Rastogi P, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with. *N Engl J Med.* 2021;384(25):2394-405.
96. Geyer CE, Garber JE, Gelber RD, Yothers G, Taboada M, Ross L, et al. Overall survival in the OlympiA phase III trial of adjuvant olaparib in patients with germline pathogenic variants in BRCA1/2 and high-risk, early breast cancer. *Ann Oncol.* 2022;33(12):1250-68.
97. Tung N, Arun B, Hacker MR, Hofstatter E, Toppmeyer DL, Isakoff SJ, et al. TBCRC 031: Randomized Phase II Study of Neoadjuvant Cisplatin Versus Doxorubicin-Cyclophosphamide in Germline. *J Clin Oncol.* 2020;38(14):1539-48.
98. Litton JK, Scoggins ME, Hess KR, Adrada BE, Murthy RK, Damodaran S, et al. Neoadjuvant Talazoparib for Patients With Operable Breast Cancer With a Germline. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):388-94.
99. Fasching PA, Link T, Hauke J, Seither F, Jackisch C, Klare P, et al. Neoadjuvant paclitaxel/olaparib in comparison to paclitaxel/carboplatinum in patients with HER2-negative breast cancer and homologous recombination deficiency (GeparOLA study). *Ann Oncol.* 2021;32(1):49-57.
100. Ashworth A. A synthetic lethal therapeutic approach: poly(ADP) ribose polymerase inhibitors for the treatment of cancers deficient in DNA double-strand break repair. *J Clin Oncol.* 2008;26(22):3785-90.
101. Lee JM, Ledermann JA, Kohn EC. PARP Inhibitors for BRCA1/2 mutation-associated and BRCA-like malignancies. *Ann Oncol.* 2014;25(1):32-40.
102. Jazaeri AA. Molecular profiles of hereditary epithelial ovarian cancers and their implications for the biology of this disease. *Mol Oncol.* 2009;3(2):151-6.
103. Network CGAR. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011;474(7353):609-15.
104. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, deFazio A, Emmanuel C, George J, et al. BRCA mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: a report from the Australian Ovarian Cancer Study Group. *J Clin Oncol.* 2012;30(21):2654-63.
105. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, Gebiski V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(9):1274-84.
106. Ledermann J, Harter P, Gourley C, Friedlander M, Vergote I, Rustin G, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(15):1382-92.
107. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2391-402.
108. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(25):2416-28.
109. Labidi-Galy SI, Rodrigues M, Sandoval JL, Kurtz JE, Heitz F, Mosconi AM, et al. Association of location of BRCA1 and BRCA2 mutations with benefit from olaparib and bevacizumab maintenance in high-grade ovarian cancer: phase III PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial subgroup exploratory analysis. *Ann Oncol.* 2023;34(2):152-62.
110. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2345-57.
111. De Giorgi U, Giunta EF, Verzoni E, Procopio G. Adding PARP inhibitor to an androgen-receptor signaling inhibitor in metastatic prostate cancer: what are we missing? *Ann Oncol.* 2023;34(9):729-31.
112. Saad F, Clarke NW, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes JD, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(10):1094-108.
113. Chi KN, Sandhu S, Smith MR, Attard G, Saad M, Olmos D, et al. Niraparib plus abiraterone acetate with prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer and homologous recombination repair gene alterations: second interim analysis of the randomized phase III MAGNITUDE trial. *Ann Oncol.* 2023;34(9):772-82.
114. Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;402(10398):291-303.
115. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med.* 2024;30(1):257-64.

116. Chi KN, Barnicle A, Sibilla C, Lai Z, Corcoran C, Barrett JC, et al. Detection of BRCA1, BRCA2, and ATM Alterations in Matched Tumor Tissue and Circulating Tumor DNA in Patients with Prostate Cancer Screened in PROfound. *Clin Cancer Res.* 2023;29(1):81-91.
117. Loehr A, Patnaik A, Campbell D, Shapiro J, Bryce AH, McDermott R, et al. Response to Rucaparib in BRCA-Mutant Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Identified by Genomic Testing in the TRITON2 Study. *Clin Cancer Res.* 2021;27(24):6677-86.
118. Tukachinsky H, Madison RW, Chung JH, Gjoerup OV, Severson EA, Dennis L, et al. Genomic Analysis of Circulating Tumor DNA in 3,334 Patients with Advanced Prostate Cancer Identifies Targetable BRCA Alterations and AR Resistance Mechanisms. *Clin Cancer Res.* 2021;27(11):3094-105.
119. Matsubara N, de Bono J, Olmos D, Procopio G, Kawakami S, Ürün Y, et al. Olaparib Efficacy in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer and BRCA1, BRCA2, or ATM Alterations Identified by Testing Circulating Tumor DNA. *Clin Cancer Res.* 2023;29(1):92-9.
120. Pascual J, Attard G, Bidard FC, Curigliano G, De Mattos-Arruda L, Diehn M, et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol.* 2022;33(8):750-68.
121. Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, Lamarca A, Seufferlein T, O'Reilly EM, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(11):987-1002.
122. Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, Conroy T, Copur MS, Crane CH, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020;38(27):3217-30.
123. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, Devaud N, Dagan E, Holter S, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer.* 2014;111(6):1132-8.
124. Wattenberg MM, Asch D, Yu S, O'Dwyer PJ, Domchek SM, Nathanson KL, et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. *Br J Cancer.* 2020;122(3):333-9.
125. Yu S, Agarwal P, Mamtani R, Symecko H, Spielman K, O'Hara M, et al. Retrospective Survival Analysis of Patients With Resected Pancreatic Ductal Adenocarcinoma and a Germline. *JCO Precis Oncol.* 2019;3:1-11.
126. Golan T, Barenboim A, Lahat G, Nachmany I, Goykhman Y, Shacham-Shmueli E, et al. Increased Rate of Complete Pathologic Response After Neoadjuvant FOLFIRINOX for BRCA Mutation Carriers with Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(10):3963-70.
127. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline. *N Engl J Med.* 2019;381(4):317-27.
128. Kindler HL, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(34):3929-39.
129. Astiazaran-Symonds E, Kim J, Haley JS, Kim SY, Rao HS, Genetics Center R, et al. A Genome-First Approach to Estimate Prevalence of Germline Pathogenic Variants and Risk of Pancreatic Cancer in Select Cancer Susceptibility Genes. *Cancers (Basel).* 2022;14(13).
130. Astiazaran-Symonds E, Goldstein AM. A systematic review of the prevalence of germline pathogenic variants in patients with pancreatic cancer. *J Gastroenterol.* 2021;56(8):713-21.
131. Puccini A, Ponzano M, Dalmaso B, Vanni I, Gandini A, Puglisi S, et al. Clinical Significance of Germline Pathogenic Variants among 51 Cancer Predisposition Genes in an Unselected Cohort of Italian Pancreatic Cancer Patients. *Cancers (Basel).* 2022;14(18).
132. Rapposelli IG, Zampiga V, Cangini I, Arcangeli V, Ravegnani M, Valgiusti M, et al. Comprehensive analysis of DNA damage repair genes reveals pathogenic variants beyond BRCA and suggests the need for extensive genetic testing in pancreatic cancer. *BMC Cancer.* 2021;21(1):611.
133. Boghosian T, McCuaig JM, Carlsson L, Metcalfe KA. Psychosocial Interventions for Women with a. *Cancers (Basel).* 2021;13(7).
134. Caruso A, Vigna C, Gremigni P. The Cancer Worry Scale Revised for Breast Cancer Genetic Counseling. *Cancer Nurs.* 2018;41(4):311-9.
135. Caruso A, Vigna C, Marozzo B, Sega FM, Sperduti I, Cognetti F, et al. Subjective versus objective risk in genetic counseling for hereditary breast and/or ovarian cancers. *J Exp Clin Cancer Res.* 2009;28(1):157.
136. Ciucă A, Moldovan R, Băban A. Mapping psychosocial interventions in familial colorectal cancer: a rapid systematic review. *BMC Cancer.* 2022;22(1):8.
137. Cortesi L, Razzaboni E, Toss A, De Matteis E, Marchi I, Medici V, et al. A rapid genetic counselling and testing in newly diagnosed breast cancer is associated with high rate of risk-reducing mastectomy in BRCA1/2-positive Italian women. *Ann Oncol.* 2014;25(1):57-63.
138. Costanzo S, Cormio C, Romito F, Digennaro M, Patruno M, Fanizzi A, et al. Oncological genetic counseling (OGC) for high-risk hereditary cancer: what can hospital anxiety and depression scale (HADs) tell us? *J BUON.* 2020;25(1):566-73.

139. Dionigi F, Maffoni M, Ferrari A, Garcia-Etienne CA, Ricciardi A, Razzaboni E, et al. What about prophylactic surgery in BRCA1/BRCA2 mutation carriers? Observations from an Italian pilot study. *Breast J.* 2017;23(6):766-7.
140. Franiuk M, Molinari E, Battistuzzi L, Razzaboni E, De Matteis E, Turchetti D, et al. Development and Validation of an Italian Adaptation of the Psychosocial Aspects of Hereditary Cancer Questionnaire. *Front Psychol.* 2021;12:697300.
141. Godino L, Razzaboni E, Bianconi M, Turchetti D. Impact of Genetic Counseling in Women with a Family History of Breast Cancer in Italy. *J Genet Couns.* 2016;25(2):405-11.
142. Warner NZ, Matthews S, Groarke A, McSharry J. A systematic review of psycho-social interventions for individuals with a BRCA1/2 pathogenic variant. *J Genet Couns.* 2021;30(6):1695-706.



Appendice 1: Evidence profile ed evidence to decision framework (EtD)



Autore/i: ACT

Domanda: La sorveglianza intensiva rispetto a nessuna sorveglianza in soggetti carriers di varianti patogenetiche dei geni BRCA1 e BRCA2

Setting: outpatients

Bibliografia:

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Diagnosi precoce/Insorgenza (Neoplasia mammaria)									
3 ^{1,2,3}	studi osservazionali	serio ^a	non importante	serio ^b	non importante ^c	nessuno	Nello studio del MARIBS group (Leach MO et al, 2005) 139 pazienti con mutazione genetica del BRCA1 o ad alto rischio per parente di 1° grado con tale mutazione sono state sottoposte a sorveglianza intensiva: 88 paziente sono state sottoposte a RM mammaria annuale con riscontro di neoplasia in 12 pazienti (14%).; 33 pazienti sono state sottoposte a mammografia con riscontro di neoplasia in 3 pazienti (9%); 107 pazienti sono state sottoposte sia a RM che mammografia con riscontro di tumore in 12 pazienti (11%). Nello studio di Warner et al. (2004) 236 pazienti con mutazione dei geni BRCA1 e 2 sono state sottoposte a sorveglianza intensiva. Il primo anno di screening sono state riscontrate 5 neoplasia con Mammografia, 3 con ecografia mammaria e 11 con RM. Il secondo anno sono state riscontrate 3, 4 e 5 neoplasie con le varie metodiche rispettivamente. La mammografia si è rilevata la tecnica con più alto valore predittivo positivo al primo e al second anno (83% e 100% rispettivamente). Nello studio di Werner et al. (2011) sono state sottoposte a sorveglianza con RM mammaria 445 donne con mutazione di BRCA1 e 2 su un totale di 1275 pazienti. Dopo 3 anni di f-up, su 445 pazienti, sono stati riscontrati 41 casi di neoplasia mammaria. L'incidenza di diagnosi precoce è risultata più elevata a 6 anni nel gruppo di coloro che erano state sottoposte a screening (14%) rispetto al controllo (7%).	 Molto bassa	CRITICO
Diagnosi precoce/Insorgenza (Neoplasia ovarica)									
1 ⁴	studi osservazionali	serio ^d	non importante	serio ^b	non importante ^c	nessuno	Nello studio di Vasen et al. 7 pazienti con mutazione del gene BRCA1 e 18 con mutazione del gene BRCA2 sono state sottoposte a sorveglianza intensiva con ecografia ovarica. Il follow-up medio è stato di 37 mesi. Lo screening ha portato alla diagnosi di neoplasia ovarica in 6 pazienti (6%).	 Molto bassa	CRITICO
Diagnosi precoce/Insorgenza (Neoplasia pancreaticata)									
1 ⁵	studi osservazionali	serio ^d	non importante	non importante	non importante ^c	nessuno	Nello studio di Canto et al. ad un follow-up mediano di 5.6 anni è stata riscontrata una neoplasia del pancreas in 30 pazienti su 68 considerati ad alto rischio (mutazione dei geni BRCA1 e 2 e/o forte familiarità) attraverso la sorveglianza intensiva con ecoendoscopia, RM e/o TC addome.	 Molto bassa	CRITICO
Diagnosi precoce/Insorgenza (Neoplasia prostatica)									
1 ^{6,7}	studi osservazionali	serio ^d	non importante	non importante	non importante ^c	nessuno	Nello studio di Page et al. tramite screening del PSA sono state diagnosticate 47 (5.2%) neoplasia prostatiche nei carriers di BRCA2 e 15 (5.2%) nei soggetti non carriers; 31 (3.4%) neoplasie sono state diagnosticate nei carriers di BRCA1 rispetto alle 19 (2.7%) diagnosticate nei non carriers. Sono state diagnosticati complessivamente 112 casi di tumore prostatico su 2932 soggetti (carriers e non carriers). Nello studio di Segal et al. 188 uomini sono stati inclusi (108 carriers di mutazione BRCA1 e 80 BRCA2). Tramite screening con dosaggio del PSA e MRI sono stati diagnosticati 16 casi di carcinoma prostatico (8.5%). Undici di questi sono stati riscontrati con biopsia MRI-guidata.	 Molto bassa	CRITICO

Certainty assessment							Impatto	Certo	Importanza
Ne degli studi	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni			
Overall survival									
1 ^s	studi osservazionali	serio ^d	non importante	non importante	non importante ^c	nessuno	Nello studio di Canto et al. la sopravvivenza dei pazienti con neoplasia del pancreas è stata maggiore per coloro che avevano ricevuto una sorveglianza intensiva rispetto a chi non l'aveva ricevuta.	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Delayed detection rate - non riportato									
-	-	-	-	-	-	-		-	CRITICO
Cancer specific survival									
1 ⁸	studi osservazionali	serio ^d	non importante	non importante	non importante ^c	nessuno	Nello studio di Evans et al. a 10 anni la mortalità cancro-specifica (neoplasia mammaria) è stata del 74.6 % nei pazienti non sottoposti a sorveglianza intensiva e 89.5% nei pazienti sottoposti a sorveglianza intensiva.	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
Morbidity rate - non riportato									
-	-	-	-	-	-	-		-	CRITICO

CI: Confidence interval

Spiegazioni

- a. La qualità degli studi è stata giudicata bassa/moderata secondo la New Ottawa scale.
b. La certezza nelle prove è stata abbassata poiché nella maggior parte degli studi considerati manca il braccio di confronto.
c. La certezza nelle prove non è stata abbassata nonostante l'esiguo numero di pazienti perché si tratta di patologia rara.
d. La certezza nelle prove è stata abbassata perché si tratta di case series.

References

1. Leach, M.O., Boggis, C.R., Dixon, A.K., Easton, D.F., Eeles, R.A., Evans, D.G., Gilbert, F.J., Griebisch, I., Hoff, R.J., Kessar, P., Lakhani, S.R., Moss, S.M., Nerurkar, A., Padhani, A.R., Pointon, L.J., Thompson, D., Warren, R.M.. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). *Lancet*; May 21-27 2005.
2. Warner, E., Plewes, D.B., Hill, K.A., Causer, P.A., Zubovits, J.T., Jong, R.A., Cutrara, M.R., DeBoer, G., Yaffe, M.J., Messner, S.J., Meschino, W.S., Piron, C.A., Narod, S.A.. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *Jama*; Sep 15 2004.
3. Warner, E., Hill, K., Causer, P., Plewes, D., Jong, R., Yaffe, M., Foulkes, W.D., Ghadirian, P., Lynch, H., Couch, F., Wong, J., Wright, F., Sun, P., Narod, S.A.. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. *J Clin Oncol*; May 1 2011.
4. Vasen, H.F., Tesfay, E., Boonstra, H., Mourits, M.J., Rutgers, E., Verheyen, R., Oosterwijk, J., Beex, L.. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. *Eur J Cancer*; Mar 2005.
5. Canto, M.I., Almario, J.A., Schulick, R.D., Yeo, C.J., Klein, A., Blackford, A., Shin, E.J., Sanyal, A., Yenokyan, G., Lennon, A.M., Kamel, I. R., Fishman, E.K., Wolfgang, C., Weiss, M., Hruban, R.H., Goggins, M.. Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance. *Gastroenterology*; Sep 2018.
6. Segal, N., Ber, Y., Benjaminov, O., Tamir, S., Yakimov, M., Kedar, I., Rosenbaum, E., Sela, S., Ozalvo, R., Shavit-Grievink, L., Keder, D., Baniel, J., Margel, D.. Imaging-based prostate cancer screening among BRCA mutation carriers-results from the first round of screening. *Ann Oncol*; Nov 2020.
7. Page, E.C., Bancroft, E.K., Brook, M.N., Assel, M., Hassan Al Battat, M., Thomas, S., Taylor, N., Chamberlain, A., Pope, J., Raghallaigh, H.N., Evans, D.G., Rothwell, J., Maehle, L., Grindedal, E.M., James, P., Mascarenhas, L., McKinley, J., Side, L., Thomas, T., van Asperen, C., Vasen, H., Kiemeny, L.A., Ringelberg, J., Jensen, T.D., Osther, P.J.S., Helfand, B.T., Genova, E., Oldenburg, R.A., Cybulski, C., Wokolorczyk, D., Ong, K.R., Huber, C., Lam, J., Taylor, L., Salinas, M., Feliubadaló, L., Oosterwijk, J.C., van Zelst-Stams, W., Cook, J., Rosario, D.J., Domchek, S., Powers, J., Buys, S., O'Toole, K., Ausems, Mgem, Schmutzler, R.K., Rhiem, K., Izatt, L., Tripathi, V., Teixeira, M.R., Cardoso, M., Foulkes, W.D., Aprikian, A., van Randerad, H., Davidson, R., Longmuir, M., Ruijs, M.W.G., Helderma van den Enden, Atjm, Adank, M., Williams, R., Andrews, L., Murphy, D.G., Halliday, D., Walker, L., Liljegren, A., Carlsson, S., Azzabi, A., Jobson, I., Morton, C., Shackleton, K., Snape, K., Hanson, H., Harris, M., Tischkowitz, M., Taylor, A., Kirk, J., Susman, R., Chen-Shtoyerman, R., Spigelman, A., Pachter, N., Ahmed, M., Ramon, Y., Cajal T., Zgajnar, J., Brewer, C., Gadea, N., Brady, A.F., van Os, T., Gallagher, D., Johannsson, O., Donaldson, A., Barwell, J., Nicolai, N., Friedman, E., Obeid, E., Greenhalgh, L., Murthy, V., Copakova, L., Saya, S., McGrath, J., Cooke, P., Rønland, K., Richardson, K., Henderson, A., Teo, S.H., Arun, B., Kast, K., Dias, A., Aaronson, N.K., Ardern-Jones, A., Bangma, C.H., Castro, E., Dearnaley, D., Eccles, D.M., Tricker, K., Eyfjord, J., Falconer, A., Foster, C., Gronberg, H., Hamdy, F.C., Stefansdottir, V., Khoo, V., Lindeman, G.J., Lubinski, J., Axcrone, K., Mikropoulos, C., Mitra, A., Moynihan, C., Rennert, G., Suri, M., Wilson, P., Dudderidge, T., Offman, J., Kote-Jarai, Z., Vickers, A., Lilja, H., Eeles, R.A.. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. *Eur Urol*; Dec 2019.
8. Evans, D.G., Harkness, E.F., Howell, A., Wilson, M., Hurley, E., Holmen, M.M., Tharmaratnam, K.U., Hagen, A.I., Lim, Y., Maxwell, A.J., Moller, P.. Intensive breast screening in BRCA2 mutation carriers is associated with reduced breast cancer specific and all cause mortality. *Hered Cancer Clin Pract*; 2016.

DOMANDA

La sorveglianza intensiva vs nessuna sorveglianza dovrebbe essere utilizzata per soggetti portatori di VP dei geni BRCA1 e BRCA2?	
POPULATION:	Soggetti carriers di varianti patogenetiche dei geni BRCA1 e BRCA2
INTERVENTION:	La sorveglianza intensiva
COMPARISON:	Nessuna sorveglianza
MAIN OUTCOMES:	Diagnosi precoce/Insorgenza (Neoplasia mammaria); Diagnosi precoce/Insorgenza (Neoplasia ovarica); Diagnosi precoce/Insorgenza (Neoplasia pancreatica); Diagnosi precoce/Insorgenza (Neoplasia prostatica); Overall survival; Delayed detection rate; Cancer specific survival; Morbidity rate
SETTING:	Outpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

VALUTAZIONE

Problem		
Is the problem a priority?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probably no ☐ Probably yes ☒ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	Il panel ritiene importante affrontare il quesito sulla base dell'aumentato rischio cumulativo di tumore alla mammella, all'ovaio e al pancreas nei soggetti portatori di VP a carico di BRCA1 e BRCA2.	
Desirable effects		
How substantial are the desirable anticipated effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ Trivial ☐ Small	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a settembre 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 53 records.	Il panel ritiene di dover affrontare separatamente il tema della sorveglianza intensiva a seconda della neoplasia di riferimento

o Moderate o Large o Varies o Don't know	Sono stati acquisiti 10 records in full-text. Sono stati inclusi 8 studi: Lo studio di Evans ha confrontato i risultati di 2 coorti di donne con mutazione di BRCA2, una sottoposta a screening intensivo con mammografia e/o MRI e l'altra a nessuno screening intensivo. Lo studio di Leach et al. a valutato prospetticamente una coorte di 649 donne tra i 35-49 anni con forte familiarità per neoplasia mammaria o alta probabilità d mutazione BRCA1 e BRCA2, offrendo una sorveglianza intensiva con mammografia e RMI. Lo studio di Warner et al. (2004) ha valutato i risultati di una sorveglianza intensiva 236 donne canadesi con mutazione dei geni BRCA1 o BRCA2 con mammografia, MRI e ecografia mammaria. Lo studio di Warner et al. (2011) ha confrontato 1275 donne con mutazione di BRCA1 e BRCA2 con sorveglianza intensiva attraverso MRI rispetto a nessuna sorveglianza intensiva. Lo studio di Vasen et al. ha valutato l'efficacia di una sorveglianza intensiva in donne con BRCA mutato attraverso mammografia, ecografia transvaginale e dosaggio del CA 125. Lo studio di Canto et al. ha valutato l'efficacia di una sorveglianza intensiva in 354 individui ad alto rischio di neoplasia del pancreas (su base genetica o fattori familiari) attraverso ecoendoscopia, RM e/o TC. Lo studio di Page et al. ha sottoposto 3027 pazienti (919 carriers di BRCA1, 902 carriers di BRCA2 e 1206 non carriers) a screening con dosaggio periodico del PSA. Lo studio di Sage et al. ha arruolato 188 uomini (108 con mutazione di BRCA1 e 80 con mutazione di BRCA2), sottoponendoli a screening con dosaggio del PSA e MRI multiparametrica.	(tumori della mammella, ovaio o pancreas). Tale scelta è motivata dalla eterogeneità nella qualità delle evidenze. Mammella: Moderata Il beneficio dei tumori BRCA2 correlati è in particolar modo dipendente dalle diverse caratteristiche neoplastiche in questa popolazione rispetto ai tumori BRCA1. Infatti si tratta più frequentemente di neoplasie luminali a bassa proliferazione che vengono diagnosticate più facilmente in stadio iniziale e pertanto hanno una migliore sopravvivenza cancro-specifica Relativamente ai tumori della mammella, il panel ritiene inoltre che il giudizio relativo agli effetti desiderabili possa essere maggiore (large) nei soggetti portatori di VP BRCA2 in relazione alle maggior evidenze della letteratura.
---	--	--

Esiti	Impatto	№ dei partecipanti (studi)	Certezza delle prove (GRADE)
Diagnosi precoce/Insorgenza (Neoplasia mammaria)	Nello studio del MARIBS group 139 pazienti con mutazione genetica del BRCA1 o ad alto rischio per parente di 1° grado con tale mutazione sono state sottoposte a sorveglianza intensiva: 88 paziente sono state sottoposte a RM mammaria annuale	0 casi 0 controlli (3 studi osservazionali) ^{1,2,3}	⊕○○○ Molto bassa^{a,b,c}

		con riscontro di neoplasia in 12 pazienti (14%); 33 pazienti sono state sottoposte a mammografia con riscontro di neoplasia in 3 pazienti (9%); 107 pazienti sono state sottoposte sia a RM che mammografia con riscontro di tumore in 12 pazienti (11%). Nello studio di Warner et al. (2004) 236 pazienti con mutazione dei geni BRCA1 e 2 sono state sottoposte a sorveglianza intensiva. Il primo anno di screening sono state riscontrate 5 neoplasie con Mammografia, 3 con ecografia mammaria e 11 con RM. Il secondo anno sono state riscontrate 3, 4 e 5 neoplasie con le varie metodiche rispettivamente. La mammografia si è rilevata la tecnica con più alto valore predittivo positivo al primo e al secondo anno (83% e 100% rispettivamente). Nello studio di Werner et al. (2011) sono state sottoposte a sorveglianza con RM mammaria 445 donne con mutazione di BRCA1 e 2 su un totale di 1275 pazienti. Dopo 3 anni di f-up, su 445 pazienti, sono stati riscontrati 41 casi di neoplasia mammaria. L'incidenza di diagnosi precoce è risultata più elevata a 6 anni nel gruppo di coloro che erano state sottoposte a screening (14%) rispetto al controllo (7%).		
	Diagnosi precoce/Insorgenza (Neoplasia ovarica)	Nello studio di Vasen et al. 7 pazienti con mutazione del gene BRCA1 e 18 con mutazione del gene BRCA2 sono state sottoposte a sorveglianza intensiva con ecografia ovarica. Il follow-up medio è stato di 37 mesi. Lo screening ha portato alla diagnosi di neoplasia ovarica in 6 pazienti (6%).	(1 studio osservazionale) ⁴	⊕○○○ Molto bassa^{b,c,d}

	Diagnosi precoce/Insorgenza (Neoplasia pancreatica)	Nello studio di Canto et al. ad un follow-up mediano di 5.6 anni è stata riscontrata una neoplasia del pancreas in 30 pazienti su 68 considerati ad alto rischio (mutazione dei geni BRCA1 e 2 e/o forte familiarità) attraverso la sorveglianza intensiva con ecoendoscopia, RM e/o TC addome.	(1 studio osservazionale) ⁵	⊕○○○ Molto bassa ^{c,d}
	Diagnosi precoce/Insorgenza (Neoplasia prostatica)	Nello studio di Page et al. tramite screening del PSA sono stati diagnosticati 47 (5.2%) neoplasie prostatiche nei carriers di BRCA2 e 15 (5.2%) nei soggetti non carriers; 31 (3.4%) neoplasie sono state diagnosticate nei carriers di BRCA1 rispetto alle 19 (2.7%) diagnosticate nei non carriers. Sono state diagnosticati complessivamente 112 casi di tumore prostatico su 2932 soggetti (carriers e non carriers). Nello studio di Segal et al. 188 uomini sono stati inclusi (108 carriers di mutazione BRCA1 e 80 BRCA2). Tramite screening con dosaggio del PSA e MRI sono stati diagnosticati 16 casi di carcinoma prostatico (8.5%). Undici di questi sono stati riscontrati con biopsia MRI-guidata.	(1 studio osservazionale) ^{6,7}	⊕○○○ Molto bassa ^{c,d}
	Overall survival	Nello studio di Canto et al. la sopravvivenza dei pazienti con neoplasia del pancreas è stata maggiore per colore che avevano ricevuto una sorveglianza intensiva rispetto a chi non l'aveva ricevuta.	(1 studio osservazionale) ⁵	⊕○○○ Molto bassa ^{c,d}
	Cancer specific survival	Nello studio di Evans et al. a 10 anni la mortalità cancro-specifica (neoplasia mammaria) è stata del 74.6 % nei pazienti non sottoposti a sorveglianza intensiva e 89.5% nei	(1 studio osservazionale) ⁸	⊕○○○ Molto bassa ^{c,d}

	pazienti sottoposti a sorveglianza intensiva.		
	1. Leach, M. O., Boggis, C. R., Dixon, A. K., Easton, D. F., Eeles, R. A., Evans, D. G., Gilbert, F. J., Griebsch, I., Hoff, R. J., Kessar, P., Lakhani, S. R., Moss, S. M., Nerurkar, A., Padhani, A. R., Pointon, L. J., Thompson, D., Warren, R. M.. Screening with magnetic resonance imaging and mammography of a UK population at high familial risk of breast cancer: a prospective multicentre cohort study (MARIBS). <i>Lancet</i>; May 21-27 2005. 2. Warner, E., Plewes, D. B., Hill, K. A., Causer, P. A., Zubovits, J. T., Jong, R. A., Cutrara, M. R., DeBoer, G., Yaffe, M. J., Messner, S. J., Meschino, W. S., Piron, C. A., Narod, S. A.. Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. <i>Jama</i>; Sep 15 2004. 3. Warner, E., Hill, K., Causer, P., Plewes, D., Jong, R., Yaffe, M., Foulkes, W. D., Ghadirian, P., Lynch, H., Couch, F., Wong, J., Wright, F., Sun, P., Narod, S. A.. Prospective study of breast cancer incidence in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation under surveillance with and without magnetic resonance imaging. <i>J Clin Oncol</i>; May 1 2011. 4. Vasen, H. F., Tesfay, E., Boonstra, H., Mourits, M. J., Rutgers, E., Verheyen, R., Oosterwijk, J., Beex, L.. Early detection of breast and ovarian cancer in families with BRCA mutations. <i>Eur J Cancer</i>; Mar 2005. 5. Canto, M. I., Almario, J. A., Schulick, R. D., Yeo, C. J., Klein, A., Blackford, A., Shin, E. J., Sanyal, A., Yenokyan, G., Lennon, A. M., Kamel, I. R., Fishman, E. K., Wolfgang, C., Weiss, M., Hruban, R. H., Goggins, M.. Risk of Neoplastic Progression in Individuals at High Risk for Pancreatic Cancer Undergoing Long-term Surveillance. <i>Gastroenterology</i>; Sep 2018. 6. Segal, N., Ber, Y., Benjaminov, O., Tamir, S., Yakimov, M., Kedar, I., Rosenbaum, E., Sela, S., Ozalvo, R., Shavit-Grievink, L., Keder, D., Baniel, J., Margel, D.. Imaging-based prostate cancer screening among BRCA mutation carriers-results from the first round of screening. <i>Ann Oncol</i>; Nov 2020. 7. Page, E. C., Bancroft, E. K., Brook, M. N., Assel, M., Hassan Al Battat, M., Thomas, S., Taylor, N., Chamberlain, A., Pope, J., Raghallaigh, H. N., Evans, D. G., Rothwell, J., Maehle, L., Grindedal, E. M., James, P., Mascarenhas, L., McKinley, J., Side, L., Thomas, T., van Asperen, C., Vasen, H., Kiemeny, L. A., Ringelberg, J., Jensen, T. D., Osther, P. J. S., Helfand, B. T., Genova, E., Oldenburg, R. A., Cybulski, C., Wokolorczyk, D., Ong, K. R., Huber, C., Lam, J., Taylor, L., Salinas, M., Feliubadaló, L., Oosterwijk, J. C., van Zelst-Stams, W., Cook, J.,		

	Rosario, D. J., Domchek, S., Powers, J., Buys, S., O'Toole, K., Ausems, Mgem, Schmutzler, R. K., Rhiem, K., Izatt, L., Tripathi, V., Teixeira, M. R., Cardoso, M., Foulkes, W. D., Aprikian, A., van Randeraad, H., Davidson, R., Longmuir, M., Ruijs, M. W. G., Helderma van den Enden, Atjm, Adank, M., Williams, R., Andrews, L., Murphy, D. G., Halliday, D., Walker, L., Liljegren, A., Carlsson, S., Azzabi, A., Jobson, I., Morton, C., Shackleton, K., Snape, K., Hanson, H., Harris, M., Tischkowitz, M., Taylor, A., Kirk, J., Susman, R., Chen-Shtoyerman, R., Spigelman, A., Pachter, N., Ahmed, M., Ramon, Y. Cajal T., Zgajnar, J., Brewer, C., Gadea, N., Brady, A. F., van Os, T., Gallagher, D., Johannsson, O., Donaldson, A., Barwell, J., Nicolai, N., Friedman, E., Obeid, E., Greenhalgh, L., Murthy, V., Copakova, L., Saya, S., McGrath, J., Cooke, P., Rønlund, K., Richardson, K., Henderson, A., Teo, S. H., Arun, B., Kast, K., Dias, A., Aaronson, N. K., Ardern-Jones, A., Bangma, C. H., Castro, E., Dearnaley, D., Eccles, D. M., Tricker, K., Eyfjord, J., Falconer, A., Foster, C., Gronberg, H., Hamdy, F. C., Stefansdottir, V., Khoo, V., Lindeman, G. J., Lubinski, J., Axcrona, K., Mikropoulos, C., Mitra, A., Moynihan, C., Rennert, G., Suri, M., Wilson, P., Dudderidge, T., Offman, J., Kote-Jarai, Z., Vickers, A., Lilja, H., Eeles, R. A.. Interim Results from the IMPACT Study: Evidence for Prostate-specific Antigen Screening in BRCA2 Mutation Carriers. Eur Urol; Dec 2019. 8. Evans, D. G., Harkness, E. F., Howell, A., Wilson, M., Hurley, E., Holmen, M. M., Tharmaratnam, K. U., Hagen, A. I., Lim, Y., Maxwell, A. J., Moller, P. Intensive breast screening in BRCA2 mutation carriers is associated with reduced breast cancer specific and all cause mortality. Hered Cancer Clin Pract; 2016. a. La qualità degli studi è stata giudicata bassa/moderata secondo la New Ottawa scale. b. La certezza nelle prove è stata abbassata poichè nella maggior parte degli studi considerati manca il braccio di confronto. c. La certezza nelle prove non è stata abbassata nonostante l'esiguo numero di pazienti perchè si tratta di patologia rara. d. La certezza nelle prove è stata abbassata perchè si tratta di case series.	
--	--	--

Undesirable effects															
How substantial are the undesirable anticipated effects?															
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA		CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE												
o Large o Moderate o Small o Trivial o Varies ● Don't know	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a settembre 2022. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 53 records. Sono stati acquisiti 10 records in full-text. Sono stati inclusi 5 studi: Lo studio di Evans ha confrontato i risultati di 2 coorti di donne con mutazione di BRCA2, una sottoposta a screening intensivo con mammografia e/o MRI e l'altra a nessuno screening intensivo. Lo studio di Leach et al. a valutato prospetticamente una coorte di 649 donne tra i 35-49 anni con forte familiarità per neoplasia mammaria o alta probabilità d mutazione BRCA1 e BRCA2, offrendo una sorveglianza intensiva con mammografia e RMI. Lo studio di Warner et al. (2004) ha valutato i risultati di una sorveglianza intensiva 236 donne canadesi con mutazione dei geni BRCA1 o BRCA2 con mammografia, MRI e ecografia mammaria. Lo studio di Warner et al. (2011) ha confrontato 1275 donne con mutazione di BRCA1 e BRCA2 con sorveglianza intensiva attraverso MRI rispetto a nessuna sorveglianza intensiva. Lo studio di Vasen et al. ha valutato l'efficacia di una sorveglianza intensiva in donne con BRCA mutato attraverso mammografia, ecografia transvaginale e dosaggio del CA 125. Lo studio di Canto et al. ha valutato l'efficacia di una sorveglianza intensiva in 354 individui ad alto rischio di neoplasia del pancreas (su base genetica o fattori familiari) attraverso ecoendoscopia, RM e/o TC. <table><tr><th>Esiti</th><th>Impatto</th><th>Nº dei partecipanti (studi)</th><th>Certeza delle prove (GRADE)</th></tr><tr><td>Delayed detection rate - non riportato</td><td></td><td>-</td><td>-</td></tr><tr><td>Morbidity rate - non riportato</td><td></td><td>-</td><td>-</td></tr></table>		Esiti	Impatto	Nº dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)	Delayed detection rate - non riportato		-	-	Morbidity rate - non riportato		-	-	
Esiti	Impatto	Nº dei partecipanti (studi)	Certeza delle prove (GRADE)												
Delayed detection rate - non riportato		-	-												
Morbidity rate - non riportato		-	-												

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	La certezza nelle prove è stata giudicata complessivamente molto bassa per rischio di bias e indirectness.	
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Important uncertainty or variability ● Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	Nessuna evidenza trovata.	Il panel ritiene importante sottolineare che il benessere psicofisico possa essere un outcome di interesse per i soggetti sottoposti alla sorveglianza intensiva.
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
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know		Relativamente alla sorveglianza dei tumori del pancreas e dell'ovaio, il panel ritiene che ci siano importanti limiti nelle evidenze a disposizione. In particolare, gli studi inclusi sono per lo più di natura osservazionale, spesso monocentrici, con una scarsa numerosità, spesso legata a criteri di familiarità più che alla presenza accertata di VP BRCA1/2. Pertanto il panel sottolinea l'importanza di produrre nuove evidenze prospettiche sull'argomento.

Equity		
What would be the impact on health equity?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ● Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata.	La definizione di queste nuove linee guida produrrà una maggiore uniformità tra le diverse regioni e pertanto ridurrà la diseguità attualmente in essere sul territorio nazionale
Acceptability		
Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a settembre 2022. Sono stati acquisiti 6 records in full-text. Sono stati inclusi 3 studi: Nello studio di Dhar et al. è stata inviata una survey a Medici di Medicina Generale, Ginecologi, Chirurghi generali, Medici Internisti, Ematologi e Oncologi, per valutare l'aderenza alle raccomandazioni prodotte dalle NCCN guidelines sull'aggiornamento delle pazienti con sindrome ereditaria del cancro ovarico e mammario. Ai medici veniva chiesto se provvedevano ad un management specifico per le pazienti sane con sindrome ereditaria di carcinoma ovarico e mammario per la mutazione del BRCA1. Per le pazienti che presentavano la mutazione, la maggior parte dei clinici raccomandava una sorveglianza più intensiva rispetto alle pazienti negative, ma solo il 16% dei medici era aderente alle NCCN guidelines. Il 76% dei medici raccomandava una sorveglianza intensiva con RM mammaria; il 63% l'annesiectomia profilattica e il 57% la mastectomia profilattica. Nello studio di Di Prospero et al. veniva chiesto a pazienti risultate positive per BRCA1 o BRCA2 di partecipare a un focus group e di completare un questionario. Su 27 persone, solo 8 hanno voluto partecipare al focus group. Le principali ragioni per non partecipare sono state: la volontà di tenere il proprio stato genetico una questione privata e lo scarso interesse. Dei 24 partecipanti che hanno risposto al questionario, 14 erano poco o per niente preoccupati di sviluppare una neoplasia nel corso della vita prima di ricevere il risultato del test. Dopo il risultato il livello di distress è aumentato. L'aderenza alla sorveglianza è stata alta: 82% aderiva al programma e si fidava delle raccomandazioni suggerite. Solo un paziente ha subito mastectomia profilattica. L'annesiectomia è stata decisamente più accettata dalle donne con mutazione genetica.	

	Nello studio di Haroun et al. è stata somministrata una survey a 246 donne con mutazione di BRCA1 e BRCA2 incluse in un programma di sorveglianza intensiva con RM mammaria. Per le donne in cui la riduzione del rischio di neoplasia mammaria attraverso la chirurgia era superiore al 50% la scelta della mastectomia profilattica era la più probabile. I principali motivi per optare in una mastectomia profilattica erano la riduzione del rischio di sviluppare la neoplasia (38% dei partecipanti), la paura di sviluppare una neoplasia metacrona (25%), il 16% ha risposto: perché preoccupati per i figli.	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
☐ No ☐ Probably no ☒ Probably yes ☐ Yes ☐ Varies ☐ Don't know	E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a settembre 2022. Sono stati acquisiti 6 records in full-text. Sono stati inclusi 3 studi: Nello studio di Dhar et al. è stata inviata una survey a Medici di Medicina Generale, Ginecologi, Chirurghi generali, Medici Internisti, Ematologi e Oncologi, per valutare l'aderenza alle raccomandazioni prodotte dalle NCCN guidelines sulla gestione delle pazienti con sindrome ereditaria del cancro ovarico e mammario. Ai medici veniva chiesto se provvedevano ad un management specifico per le pazienti sane con sindrome ereditaria di carcinoma ovarico e mammario per la mutazione del BRCA1. Per le pazienti che presentavano la mutazione, la maggior parte dei clinici raccomandava una sorveglianza più intensiva rispetto alle pazienti negative, ma solo il 16% dei medici era aderente alle NCCN guidelines. Il 76% dei medici raccomandava una sorveglianza intensiva con RM mammaria; il 63% l'annessiectomia profilattica e il 57% la mastectomia profilattica. Nello studio di Di Prospero et al. veniva chiesto a pazienti risultate positive per BRCA1 o BRCA2 di partecipare a un focus group e di completare un questionario. Su 27 persone, solo 8 hanno voluto partecipare al focus group. Le principali ragioni per non partecipare sono state: la volontà di tenere il proprio stato genetico una questione privata e lo scarso interesse. Dei 24 partecipanti che hanno risposto al questionario, 14 erano poco o per niente preoccupati di sviluppare una neoplasia nel corso della vita prima di ricevere il risultato del test. Dopo il risultato il livello di distree è aumentato. L'aderenza alla sorveglianza è stata alta: 82% aderiva al programma e si fidava delle raccomandazioni suggerite. Solo un paziente ha subito mastectomia profilattica. L'annessiectomia è stata decisamente più accettata dalle donne con mutazione genetica. Nello studio di Haroun et al. è stata somministrata una survey a 246 donne con mutazione di BRCA1 e BRCA2 incluse in un programma di sorveglianza intensiva con RM mammaria. Per le donne in cui la riduzione del rischio di neoplasia mammaria attraverso la chirurgia era superiore al 50% la scelta della mastectomia profilattica era la più probabile. I principali motivi per optare in una mastectomia profilattica erano la riduzione del rischio di sviluppare la neoplasia (38% dei partecipanti), la paura di sviluppare una neoplasia metacrona (25%), il 16% ha risposto: perché preoccupati per i figli.	Il panel ritiene probabilmente fattibile l'intervento, tuttavia sottolineando le potenziali criticità legate alla disponibilità di alcuni strumenti di sorveglianza sul territorio nazionale (p.es. RM) e di personale e unità dedicate alla gestione dei tumori ereditari (family cancer clinic).

SUMMARY OF JUDGEMENTS

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

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

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

CONCLUSIONI

Recommendation

Nei soggetti carriers di variante patogenetica dei geni BRCA1 e 2 una sorveglianza intensiva per tumore mammario può essere presa in considerazione.

In relazione all'esiguità e alla qualità molto bassa delle evidenze, nelle donne portatrici di VP dei geni BRCA1 e BRCA2 una sorveglianza intensiva per tumore ovarico non dovrebbe essere presa in considerazione, se non nelle donne giovani non ancora sottoposte a intervento di salpingo-ooforectomia profilattica per motivi di pianificazione familiare e in coloro che non desiderano effettuare tale intervento.

In relazione all'esiguità e alla qualità molto bassa delle evidenze, nei soggetti portatori di VP dei geni BRCA1 e BRCA2 una sorveglianza intensiva per tumore pancreatico non dovrebbe essere presa in considerazione, in assenza di un parente di I o II grado affetto da tumore del pancreas.

Implementation considerations:

Si rendono necessarie maggiori evidenze derivanti da studi prospettici



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



Q1: Nei soggetti portatori di variante patogenetica (VP) a carico dei geni *BRCA1* o *BRCA2*, è indicata la chirurgia di riduzione del rischio (mastectomia e/o salpingo-ooforectomia bilaterale)?

Q1.1: Nei soggetti portatori di VP a carico dei geni *BRCA1* o *BRCA2*, è indicata la mastectomia di riduzione del rischio di carcinoma mammario?

Q1.2: Nelle donne sane portatrici di VP a carico dei geni *BRCA1* o *BRCA2*, è indicata una salpingo-ooforectomia bilaterale di riduzione del rischio di carcinoma tubo-ovarico?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Agosto 2025)

(((((("Breast Neoplasms/surgery"[Mesh])))) OR "breast neoplasm"[Title/Abstract]) OR "breast cancer"[Title/Abstract])) OR ("Ovarian Neoplasms/surgery"[Mesh]) OR ("Ovarian Neoplasm"[Title/Abstract]) OR "ovarian cancer"[Title/Abstract])) AND (((("Genes, *BRCA1*"[Mesh]) OR "Genes, *BRCA2*"[Mesh])) OR ((("*BRCA1*/2"[Title/Abstract] OR "*BRCA1*"[Title/Abstract] OR "*BRCA2*"[Title/Abstract])) AND (mutation*[Title/Abstract] OR "carrier* mutation"[Title/Abstract]))) AND ((("Mastectomy"[Mesh]) OR "Salpingo-oophorectomy"[Mesh] OR "prophylactic mastectomy"[Title/Abstract] OR "Contralateral prophylactic mastectomy"[Title/Abstract] OR ("Prophylactic Salpingo-oophorectomy"[Title/Abstract] OR "Prophylactic Salpingo oophorectomy"[Title/Abstract])) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))))

Records: 108

Embase (Embase.com) (1974 a Agosto 2025)

#1 'breast tumor'/exp/mj OR 'ovary tumor'/exp/mj
#2 'breast neoplasm*' OR 'breast tumo*' OR 'ovarian neoplasm*' OR 'ovarian tumo*':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'brca1 protein'/exp/mj OR 'brca2 protein'/exp/mj
#5 (('brca1/2' OR 'brca2' OR 'brca1') NEAR/4 (mutation* OR 'carrier mutation*')):ti,ab
#6 #4 OR #5
#7 #3 AND #6
#8 'mastectomy'/exp/mj OR 'salpingo-oophorectomy'/exp/mj
#9 (('mastectomy' OR 'salpingo-oophorectomy') NEAR/4 (bilateral OR prophylactic OR controlateral)):ti,ab
#10 #8 OR #9
#11 #7 AND #10
#12 #7 AND #10 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)

Records: 140

Quesito GRADE: Nelle pazienti con carcinoma mammario operato e mutazione *BRCA* la mastectomia controlaterale profilattica è indicata?

Si veda la strategia di ricerca del quesito nella Linea guida AIOM “Carcinoma mammario in stadio precoce” (Appendice 2)

Q2 GRADE: La sorveglianza intensiva vs nessuna sorveglianza dovrebbe essere utilizzata per soggetti portatori di VP dei geni *BRCA1* e *BRCA2*?

MEDLINE (PubMed) (1966 a Agosto 2025)

(((((("Neoplasms"[Mesh]) AND ((((((("BRCA1/2"[Title/Abstract] OR "BRCA1"[Title/Abstract] OR "BRCA2"[Title/Abstract]))) AND (mutation*[Title/Abstract] OR "healthy mutation"[Title/Abstract])) AND (surveillance[Title/Abstract]) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR "Meta-Analysis"[Publication Type]) OR "meta-analysis[Title] OR systematic review"[Title] OR "meta analy*" [Title] OR "metaanaly*" [Title] OR "Meta-Analysis"[Title])) OR ("systematic literature review"[Title])) OR ("systematic review"[Title/Abstract])) OR (((("Randomized Controlled Trial"[Publication Type]) OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh]) OR ("Clinical Trial" [Publication Type])) OR (randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract])))))))

Records: 32

Embase (Embase.com) (1974 a Agosto 2025)

#1 'neoplasm'/exp/mj
#2 'brca1 protein'/exp/mj OR 'brca2 protein'/exp/mj OR (('brca1/2' OR 'brca2' OR 'brca1') NEAR/4 (mutation* OR 'healthy mutation*')):ti,ab
#3 surveillance:ti,ab
#4 #1 AND #2 AND #3 AND ([cochrane review]/lim OR [systematic review]/lim OR [meta analysis]/lim OR [randomized controlled trial]/lim OR 'controlled clinical trial'/de)

Records: 30

Q3: I soggetti portatori di VP che conferiscono un aumentato rischio di tumore del pancreas, con o senza familiarità in base alle categorie di rischio, dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza per tumore pancreatico?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Agosto 2025)

((((((("Pancreatic Neoplasms/pathology"[Mesh] OR "Pancreatic Neoplasms/surgery"[Mesh])) OR ("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]))) AND (((("Germ-Line Mutation"[Mesh]) OR "Genetic Predisposition to Disease"[Mesh]) OR ((genetically[Title/Abstract] OR gene*[Title/Abstract]) AND (predisposed[Title/Abstract] OR mutation*[Title/Abstract] OR risk[Title/Abstract])))) OR (("Germ Line"[Title/Abstract] OR "Germ-Line"[Title/Abstract] OR "GermLine"[Title/Abstract]) AND mutation*[Title/Abstract])) Filters: Adult: 19+ years, from 2020/8/1 - 2022/9/16

Records: 693

Embase (Embase.com) (2020 a Agosto 2025)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj
#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab
#3 #1 OR #2
#4 'genetic predisposition'/exp/mj OR 'germline mutation'/exp/mj
#5 ((genetically OR gene*) NEAR/4 (predisposed OR mutation* OR risk)):ti,ab
#6 (('germ line' OR 'germ-line' OR 'germline') NEXT/2 mutation*):ti,ab
#7 #4 OR #5 OR #6
#8 #3 AND #7

Records: 545

Quesito: Dovrebbe un trattamento adiuvante con olaparib (+ terapia ormonale se HR+) vs nessun trattamento (+ terapia ormonale se HR+) essere utilizzato per pazienti con carcinoma mammario HER2-negativo ad alto rischio e VP germinale BRCA (che abbiano completato chemioterapia [neo]adiuvante)?

Si veda la strategia di ricerca del quesito nella Linea guida AIOM “Carcinoma mammario in stadio precoce” (Appendice 2)

Q4: Nei soggetti affetti da adenocarcinoma pancreatico, non selezionati per storia familiare, considerate la prevalenza e la ricaduta clinica, può essere presa in considerazione la consulenza genetica per l'identificazione di varianti patogenetiche a carico dei geni *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A*, *ATM* e *PALB2*?

MEDLINE (PubMed) (2020 a Agosto 2025)

((((((("Pancreatic Neoplasms"[Mesh]) OR ("Pancreatic Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Pancreas Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Cancer of Pancreas"[Title/Abstract]

OR "Pancreas Cancers"[Title/Abstract] OR "Pancreas Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancer"[Title/Abstract] OR "Pancreatic Cancers"[Title/Abstract] OR "Cancer of the Pancreas"[Title/Abstract]))) OR ("pancreatic lesion"[Title/Abstract])) AND ("Genetic Predisposition to Disease"[Mesh]) OR (("Genetic Testing/methods"[Mesh]) AND (((("Germ-Line Mutation"[Mesh]) OR ("Genes, BRCA1"[Mesh]) OR "Genes, BRCA2"[Mesh]) OR ("Multigene Panel Testing"[Title/Abstract])) OR ("BRCA1/2"[Title/Abstract] OR "BRCA2"[Title/Abstract] OR "BRCA1"[Title/Abstract])) Filters:

Records: 306

Embase (Embase.com) (2020 a Agosto 2025)

#1 'pancreas tumor'/exp/mj

#2 'pancreatic neoplasm' OR 'pancreas neoplasms' OR 'pancreas neoplasm' OR 'cancer of pancreas' OR 'pancreas cancers' OR 'pancreas cancer' OR 'pancreatic cancer' OR 'pancreatic cancers' OR 'cancer of the pancreas':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'genetic predisposition'/exp/mj OR 'genetic screening'/exp/mj

#5 #3 OR #4

#6 'germline mutation'/exp/mj OR 'tumor suppressor gene'/exp/mj

#7 'multigene panel testing' OR 'brca1/2' OR 'brca2' OR 'brca1':ti,ab

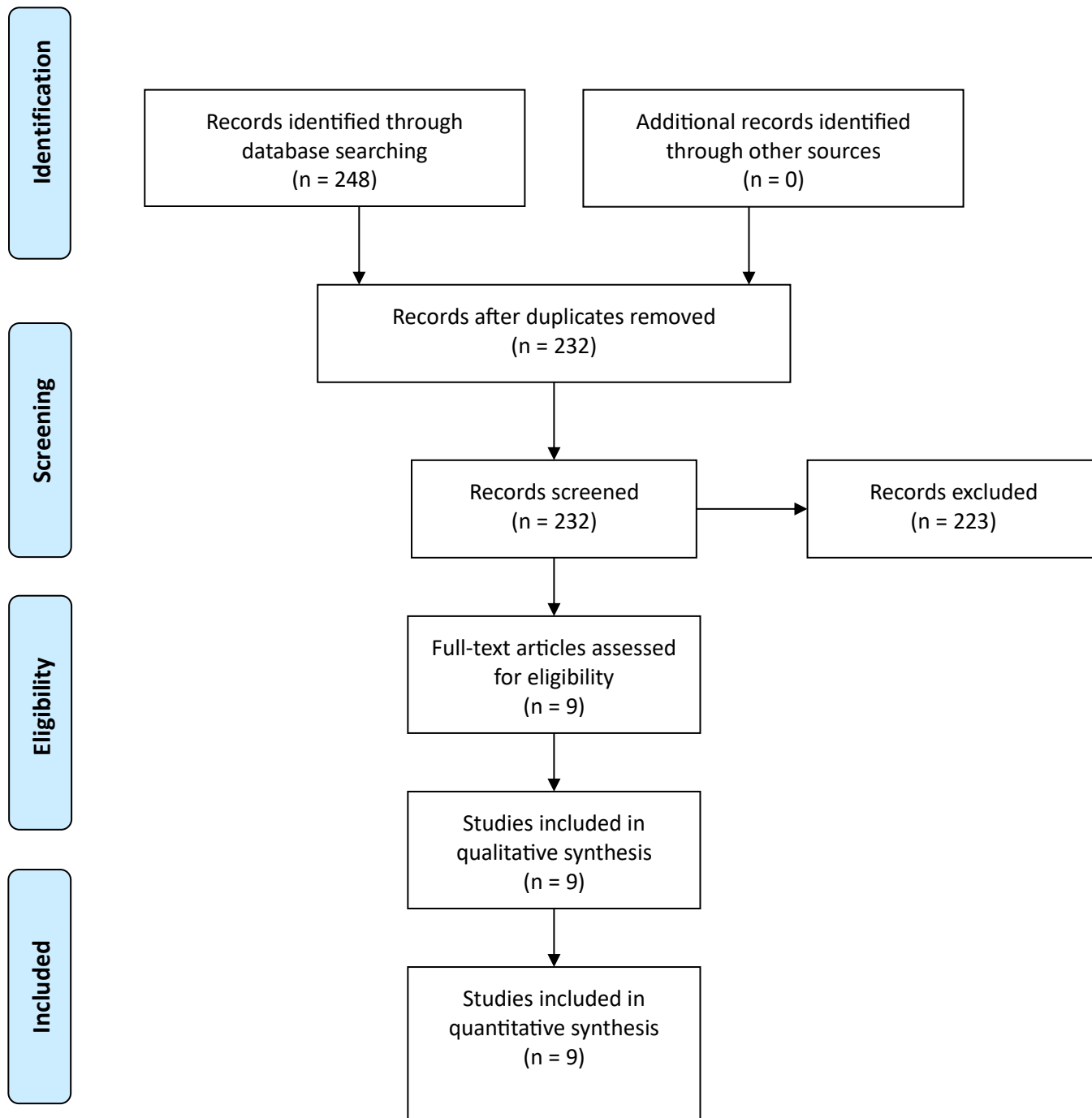
#8 #6 OR #7

#9 #3 AND #5 AND #8

Records: 136

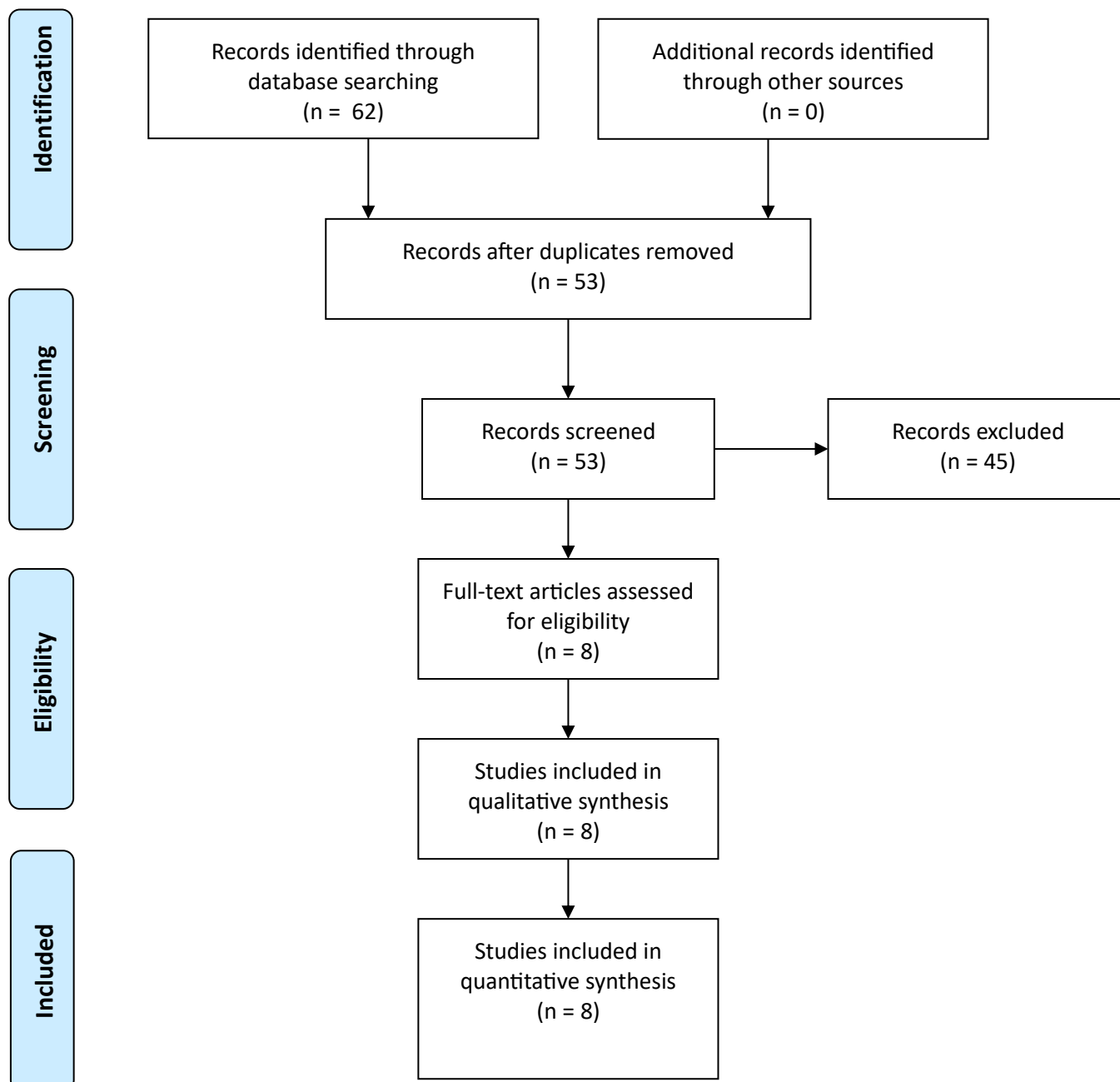


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1: Nei soggetti portatori di variante patogenetica (VP) a carico dei geni *BRCA1* o *BRCA2*, è indicata la chirurgia di riduzione del rischio (mastectomia e/o salpingo-ooforectomia bilaterale)?

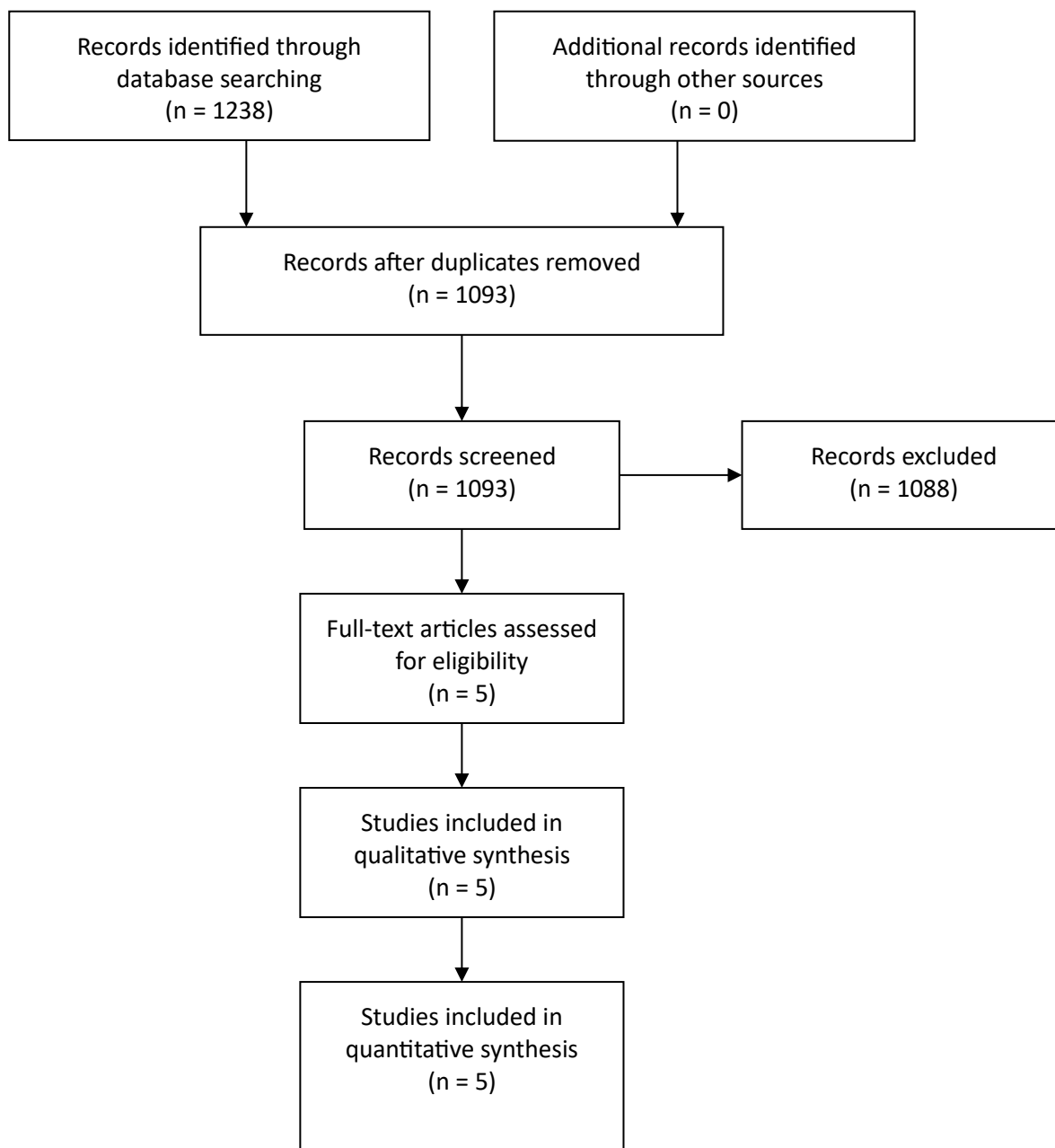




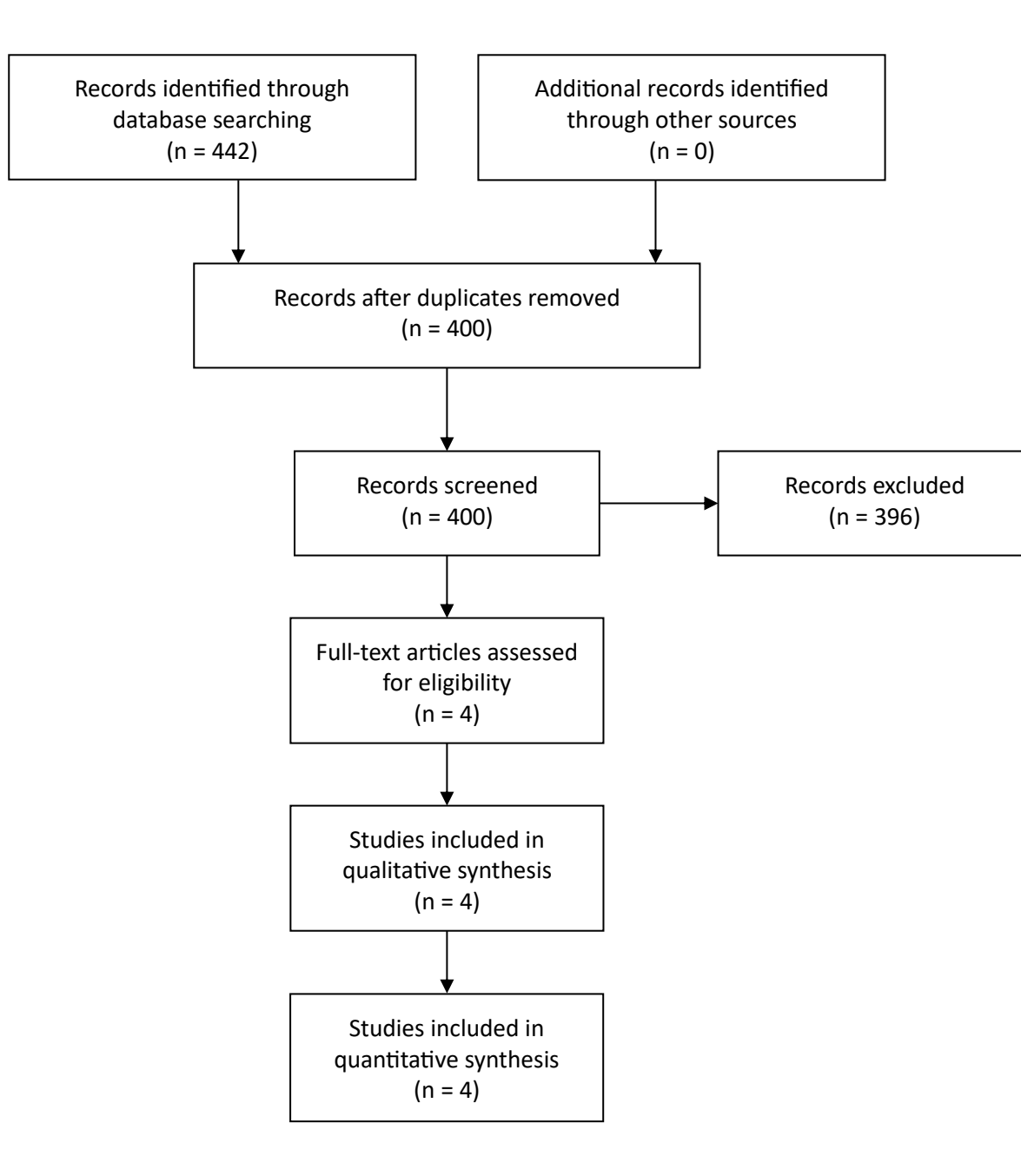
PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2: La sorveglianza intensiva vs nessuna sorveglianza dovrebbe essere utilizzata per soggetti portatori di VP dei geni BRCA1 e BRCA2?



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3: I soggetti portatori di VP che conferiscono un aumentato rischio di tumore del pancreas, con o senza familiarità in base alle categorie di rischio, dovrebbero essere sottoposti a sorveglianza per tumore pancreatico?



PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4: Nei soggetti affetti da adenocarcinoma pancreatico, non selezionati per storia familiare, considerate la prevalenza e la ricaduta clinica, può essere presa in considerazione la consulenza genetica per l'identificazione di varianti patogenetiche a carico dei geni *BRCA1*, *BRCA2*, *CDKN2A*, *ATM* e *PALB2*?





Appendice 3: Manuale metodologico AIOM





Associazione Italiana Oncologia Medica

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

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE	92
1. FINALITÀ E UTENTI TARGET.....	92
2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM	92
A. Struttura organizzativa.....	92
B. Composizione dei gruppi di lavoro delle singole LG.....	92
C. Metodologia.....	93
D. Revisione dei documenti.....	97
E. Indipendenza e conflitto di interesse	97
F. Aggiornamento periodico	97
G. Pubblicazione nel sito AIOM	97
H. Valutazione della implementazione.....	98
3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI.....	98
4. BIBLIOGRAFIA	100
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM.....	101
1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE	101
2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....	101
2.1. Formulazione del Quesito Clinico	101
2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	102
2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche	103
2.3.1. La descrizione degli studi per esteso	103
2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015.....	103
2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”	105
Qualità dell'evidenza (GRADE).....	106
2.3.3. Bilancio tra benefici e danni.....	108
2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)	109
3. Raccomandazioni cliniche	109
3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche.....	110
3.2. GRADE-Adolopment	112
4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA	112
5. CRITICAL APPRAISAL	112
6. VOCI BIBLIOGRAFICHE.....	115

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti

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

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

1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

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

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

2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

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

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

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

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

B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

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

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

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

C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, www.aiom.it) 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 basa 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, ecc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un "good practice statement" solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
 - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
 - la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
 - dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
 - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali).
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (tabella 1).

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Forte a favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Condizionata a favore	"Nei pazienti con (<i>criteri di selezione</i>) l'intervento xxx può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy"	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)

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

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori.
L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)
- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al., 2013*)
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).
- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” a fronte di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa” e sono di seguito riportate nella tabella 2.

Tabella 2. Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

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

D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

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

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

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

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

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

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

E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

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

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

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

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

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

F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

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

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

G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

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

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

H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

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

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



Linee Guida AIOM Valutazione dell'implementazione nella pratica clinica



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 1. Progetti RIGHT

3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

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

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

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

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle

evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

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

Tabella 3. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

		LG AIOM		Commenti
		"SIGN"	"GRADE"	
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	√		Espresso nel manuale metodologico
2	Quesiti clinici chiaramente definiti		√	
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa			Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti		√	Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) inclusa		√	Non in tutte le LG
6	Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) 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	Explicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	√		Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	√		Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	√		
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	√		Disponibile

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

Tabella 4. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

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

[&]solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

4. BIBLIOGRAFIA

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

METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo

1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

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

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

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

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

2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

2.1. Formulazione del Quesito Clinico

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

Esempio di quesito PIC(O):

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

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

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

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

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

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

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

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

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati nella **Tab. 1**.

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

Tab. 1: Classificazione degli outcome

2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

La strategia di ricerca

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

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

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

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

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

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

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

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

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei

diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, ecc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

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

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

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

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

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, ecc.) 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*) (-),

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

(rischio elevato). Il **Livello di Evidenza SIGN** (Tab. 2) viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento. I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

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

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

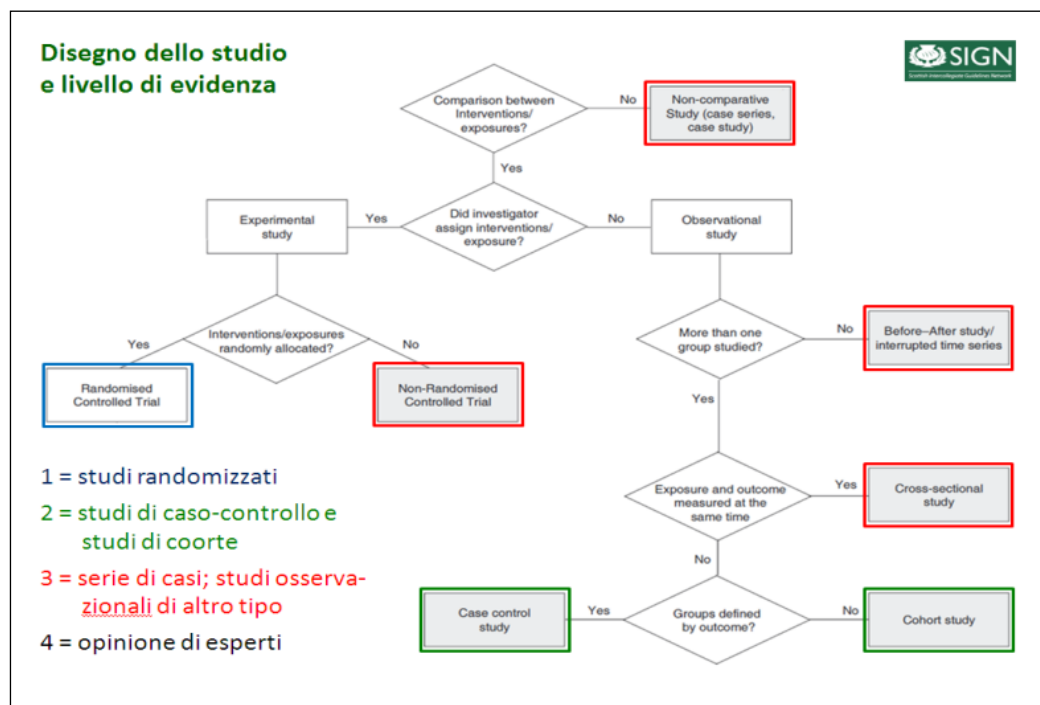


Fig. 1

Tab. 2: Livelli di Evidenza SIGN

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

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

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

2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

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

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

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (**), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A²** a **B³**.

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

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

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

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come "importante", costruendo tabelle sintetiche dette "*evidence profile o evidence table o ToEs*" che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell'evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

Nella **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 nella **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 (<i>directness</i>) 4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli) 5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)
B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")	1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo >2 (<0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello) 2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo >5 (<0,2) (+2 livelli) 3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello) 4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)

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

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

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

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

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

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

2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

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

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

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

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

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

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

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

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

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

3. Raccomandazioni cliniche⁴

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

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

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

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

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

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

3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

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

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

Tab. 7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

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

Tab. 8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

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

Tab. 9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

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

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

3.2. GRADE-Adolopment

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

4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale. Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

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

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

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

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

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

5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati nelle **Tab. 10** e **Tab. 11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

STROBE: linee guida per il reporting di studi osservazionali.

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

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

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

6. Voci bibliografiche

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

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

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

Esempio

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



Appendice 4: Commenti dei revisori esterni



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
Sergio Bracarda	a) Modifiche stilistiche ed editoriali b) Richiesta verifica 2 criteri di accesso alla consulenza genetica	a) Accettate b) Verificati
Stefania Gori	a) Modifiche stilistiche ed editoriali b) Modifica posizione nel testo Q2B c) Proposta separazione sottoquesiti Q3 in 2 distinti quesiti	a) Accettate b) Accettata c) Accettata, il secondo sottoquesito è stato eliminato
Matteo Lambertini	a) Modifiche stilistiche ed editoriali b) Proposta inserimento paragrafo survivorship e aspetti riproduttivi nella prossima edizione	a) Accettate b) Accettata
Antonio Marchetti	Nessuna	
Nicola Normanno	a) Modifiche stilistiche ed editoriali b) Proposta inserimento paragrafo su varianti potenzialmente germline in corso di CGP nella prossima edizione	a) Accettate b) Accettata
Filippo Pietrantonio	a) Richiesta riferimento a VP <i>BRCA2</i> e rischio carcinoma gastrico	a) Accettata
Carmine Pinto	Nessuna	
Stefania Sciallero	a) Modifiche stilistiche ed editoriali b) Modifica stilistica formulazione Q3	a) Accettate b) Accettata



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 ANTONIO

Cognome RUSSO

Qualifica DIRETTORE U.O. ONCOLOGIA MEDICA / PROFESSORE ORDINARIO

Ente di appartenenza A.U.O.P. PAOLO GIACCONE di PALERMO

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 activity : Bristol - Pfizer - Bayer - Kyowa Kirin

Speaker honorarium: Roche Diagnostics

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:

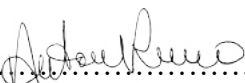
.....

.....

.....

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 ...  16/04/2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome: Lorena

Cognome: Incorvaia

Qualifica: Ricercatrice in Oncologia Medica

Ente di appartenenza: Università di Palermo e AOUP Paolo Giaccone - Palermo

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.

Relatrice ad eventi per IPSEN e BMS, Advisory board MSD

.....

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 06/03/2024





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 UOC Oncologia Medica PO Pescara.....

Ente di appartenenza.....ASL Pescara.....

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.

Relatore eventi (ECM e non ECM): SERVIER, CLOVIS ONCOLOGY, IPSEN, LILLY, MERCK SERONO, AMGEN, NOVARTIS, BMS

..... ADVISORY BOARD SERVIER - SANOFI - MSD ROCHE, LILLY, EISAI, INCYTE

Spese per invito a convegni: ROCHE, SERVIER, CELGENE, IPSEN, SANOFI

Finanziamento istituzione per ricerca: ROCHE, MSD, TAHIO

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.

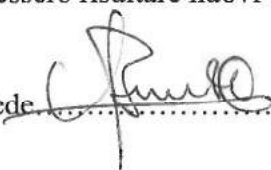
.....
.....
.....
.....

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 21-06-2022.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Giuseppe

Cognome Brancatelli

Qualifica Medico Radiologo

Ente di appartenenza Azienda Ospedaliera Universitaria "Paolo Giaccone" – Università di Palermo

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.....

20-3-2024



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... FIAMMA
Cognome..... BUTTITTA
Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO DI ANATOMIA PATOLOGICA
Ente di appartenenza...UNIVERSITA' CHIETI-PESCARA

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

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

NESSUNO.....
.....
.....
.....

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

NO.....

.....

.....

....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....

.....

.....

...

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO.....

.....

.....

.....

....

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

NO.....

.....

.....

.....

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

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

In fede..... Data..13-03-2024

Francesca Ruffa

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....ETTORE DOMENICO

Cognome..... CAPOLUONGO

Qualifica...PROF: ORDINARIO e DIRETTORE UOC PATOLOGIA CLINICA

Ente di appartenenza...UNOIV: FEDERICO II NAPOLI – AZIENDA OSPEDALIERA SAN GIOVANNI ADDOLORATA - ROMA.....

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

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

.....NESSUNO.....
.....
.....

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

..... NESSUNO
.....
.....
.....

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

..... NESSUNO
.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

NESSUNA.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

..... NESSUNA

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

..... NESSUNA ...

.....

.....

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

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...13.03.2024.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome. ANITA
 Cognome. CARUSO
 Qualifica. PSICOLOGA
 Ente di appartenenza. ISTITUTO NAZIONALE TUMORI REGINA ELENA
(IRCCS) - IFO

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

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

NESSUNO

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

NESSUNA

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

NESSUNA

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....

Numero di azioni:.....

NESSUNA

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NESSUNA

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NESSUNA

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

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.....

22-3-2024

Dante Corneo

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...ISABELLA.....

Cognome.....CASTELLANO.....

Qualifica.....Medico anatomo-patologo, Prof associato (MED/08)...

Ente di appartenenza.....Universita' di Torino, Dipartimento di Scienze Mediche, Città della Salute e della Scienza di 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);

.....nessuno.....

.....

.....

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

.....nessuno.....

.....

.....

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

Partecipazioni ad Advisory board/Corsi ed eventi (Roche, Lilly, Gilead, Cerca Biotech, Daiichi-Sankyo, Astrazeneca)

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....nessuno.....

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

.....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 15/04/2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... MARILUO

Cognome..... CIACCI

Qualifica..... PROFESSORE ORDINARIO

Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PALERMO

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

.....

.....

.....

- 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.....*H. Manno*.....Data.....*16.04.2024*.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....MAURIZIO.....
 Cognome.....COLECCHIA.....
 Qualifica.....PROFESSORE ASSOCIATO UNIVERSITA' VITA SALUTE HSR.....
 Ente di appartenenza.....UNIVERSITA' UNISR.....

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.

COMPENSO	DA RECORDATI	PARTICIPAZIONE	EVENTO
"AURORA"	ROMA 2023	ROMA	29/2/2024
.....			
.....			

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.....

Walter Colaciti

3/3/2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome : **Adriana**

Cognome: **Cordova**

Qualifica **Professoressa Ordinaria**

Ente di appartenenza: **Università di Palermo**

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

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

NESSUNO.....
.....
.....

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

NO

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

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: **NO**

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

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

NO

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

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

In fede
Prof. Adriana Cordova



Data 18/04/24

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: Corso

Qualifica: Medico-chirurgo

Ente di appartenenza: 1) Università degli studi di Milano, 2) istituto Europeo di Oncologia (IEO),
Milano

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

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

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.

Nessuna

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: Nessuna

Tipo di azione: N/A Numero di azioni: N/A

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:

N/A

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

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



In fede

Data 04/03/2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...Laura.....
.....

Cognome...Cortesi.....
.....

Qualifica...Dirigente Medico

1°Livello.....

Ente di appartenenza...Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di
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);

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

- 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.

Astra Zeneca, MSD, Pfizer, Novartis, Gilead, Roche

.....

.....

.....

.....

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.

1. Cost

In fede
13/3/24.....

..... 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..... Giuseppe Curigliano

Cognome.....

Qualifica..... Professore Ordinario di Oncologia Medica

Ente di appartenenza..... Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS ed Università di Milano

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

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

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.

Roche, Astra Zeneca, Daichii Sankyo, Pfizer, Lilly, Novartis, BMS, Merck, Gilead,

Seagen, Menarini

.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: Nessuna

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

Nessuna

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Nessuna

.....

.....

.....

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

Nessuna

.....

.....

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

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

In fede Milano Data 04.03.2024

Giuseppe Curigliano

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Ugo.....

Cognome.....De Giorgi.....

Qualifica...Direttore Oncologia Clinica e Sperimentale.....

Ente di appartenenza IRCCS Istituto Romagnolo per lo Studio dei Tumori (IRST) Dino Amadori,
Meldola

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: NESSUNO

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

.....

.....NESSUNO.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....NESSUNO.....

.....

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.....6-3-2024.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Romano
 Cognome Danesi
 Qualifica Professore ordinario Farmacologia
 Ente di appartenenza Università degli Studi di Milano

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

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

Nessuno

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

Nessuno

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

Partecipazione a eventi ECM con compenso e/o advisory boards

Sanofi, MSD, BMS, Ipsen, Novartis, Roche, Eisai, Takeda

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: Nessuno

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

Nessuna

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Nessuna

.....

.....

.....

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

Nessuna

.....

.....

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

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

In fede. Ronmo domer Data. 16/4/2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome. Marzia
Cognome. Del Re
Qualifica. Ricercatore universitario
Ente di appartenenza. Università di Pisa

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

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

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

- 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.....*Marzia Del Re*.....Data.....13/03/2024.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... Flaminia
Cognome..... Di Bella
Qualifica..... MEDICO DI MEDICINA GENERALE
Ente di appartenenza..... ASP 6 PALERMO

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. 12/03/2024 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... Vito Di Marco

Qualifica Professore Ordinario di gastroenterologia

Ente di appartenenza Università degli Studi di Palermo

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

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

.....NESSUNO.....
.....
.....
.....

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

.....NESSUNO.....
.....
.....
.....

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

...Nessuno

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:NESSUNO

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

GILEAD SCIENCE

ABBVIE

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

GILEAD SCIENCE

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 PROF VITO DI MARCO

Data 15 APRILE 2024.



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Matteo.....

Cognome.....Fassan.....

Qualifica.....Professore Ordinario Anatomia Patologica.....

Ente di appartenenza.....Università degli Studi di Padova.....

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);

NA.....
.....
.....

- 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.

NA.....
.....
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Advisory boards o relazioni su invito: Astellas, Astra Zeneca, Pierre Fabre, GlaxoSmithKline, Roche, Merck Sharp & Dohme, Johnson & Johnson, Bristol-Myers Squibb, Amgen, Eli Lilly, Novartis, Incyte

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

Macrophage, Diaceutics, Diatech, Astellas,

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NA.....

.....

.....

.....

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:

NA.....

.....

.....

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 06/03/2024



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Alberta.....

Cognome.....Ferrari.....

Qualifica.....Responsabile di Struttura Semplice Dipartimentale

Ente di appartenenza.....Fondazione IRCCS Policlinico san Matteo, Pavia

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

- Altro: partecipazione con gettone da parte di MDS a un evento Expert Meeting

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.....15-04-2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....ANTONIO.....

Cognome.....GALVANO.....

Qualifica.....PROFESSORE ASSOCIATO.....

Ente di appartenenza.....UNIVERSITA' DI PALERMO.....

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.

Sponsorizzazione da parte di BMS

.....

.....

.....

.....

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:

.....

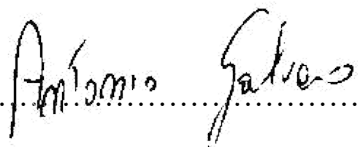
.....

.....

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.....15.04.2024.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome: Antonella

Cognome: Gambale

Qualifica: Dirigente Medico

Ente di appartenenza: UOC Genetica Medica DAImeLaTra AOU Federico II 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);**

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.

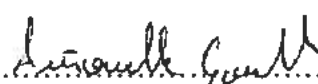
NO.

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.  Data 15/04/2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Maurizio

Cognome Genuardi

Qualifica Professore Ordinario

Ente di appartenenza Università Cattolica del Sacro Cuore

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



5 MARZO 2024



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 Ghiorzo

Qualifica Professore Ordinario

Ente di appartenenza Università di Genova e IRCCS Ospedale Policlinico San Martino

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



PAOLA
GHIORZO
Università degli
Studi di Genova
14.03.2024
08:43:25
GMT+01:00

Data 14 marzo 2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....VALERIO.....

Cognome.....GRISTINA.....

Qualifica.....RICERCATORE E DIRIGENTE MEDICO IN ONCOLOGIA MEDICA

Ente di appartenenza Dipartimento di Medicina di Precisione in Area Medica, Chirurgica e Critica
(Me.Pre.C.C.), Università di Palermo

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

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

.....NESSUNO.....

.....

.....

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

.....NESSUNO.....

.....

.....

...

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

.....BMS,ASTRAZENECA,NOVARTIS,MSD.....

.....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

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

.....NESSUNO.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NESSUNO.....

.....

.....

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.05/03/2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome: Domenica

Cognome: Lorusso

Qualifica: Professore Ordinario di Ostetricia e Ginecologia, Responsabile Unità di Ginecologia Oncologica Medica

Ente di appartenenza: Humanitas University, Humanitas San Pio X

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:

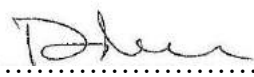
.....

.....

.....

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.....14/03/2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome UMBERTO

Cognome MALAPELLE

Qualifica PROFESSORE ASSOCIATO

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI NAPOLI FEDERICO II

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.
 - Speaker's bureau for Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Roche, MSD, Amgen, Merck, BMS; Thermofisher, Biocartis.
 - Advisory role for Boehringer Ingelheim, MSD, Amgen, Merck, BMS, Diaceutics, Roche, Eli Lilly, Thermofisher, Janseen
 - Financial support which has been paid directly to my institution: financial support for IIS from Boehringer Ingelheim and AMGEN.

-Ownership (15%) of GENEDIN srl (Spin-off of Department Of Public Health–University of Naples Federico II).

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:

SPOSA:: IMPIEGATA IN ROCHE SPA

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 08/03/202



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....CLAUDIA

Cognome MARCHETTI

Qualifica.....DIRIGENTE MEDICO

Ente di appartenenza FONDAZIONE POLICLINICO GEMELLI IRCCS, UNIVERSITÀ CATTOLICA DEL SACRO CUORE

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.

...CONSULENTE PER ASTRAZENECA, MSD, GSK,

PHARMAMAR.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

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

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

.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NO.....

.....

...

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....TRAVEL ACCOMODATION (PHARMAMAR, ASTRAZENECA)

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:

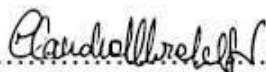
.....

.....

.....

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.......... Data16.4.2023.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Cristina

Oliani

Qualifica: Medico Oncologo – Direttore UOC Oncologia

Ente di appartenenza: Aulss5 “Polesana” Regione Veneto

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 istitate 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.

Dichiaro 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.

Novigo, 30 dicembre '23.

In fede

Cristina Cifani

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome: LAURA

Cognome: OTTINI

Qualifica: PROFESSORE ORDINARIO

Ente di appartenenza: DIPARTIMENTO DI MEDICINA MOLECOLARE, SAPIENZA
UNIVERSITA' DI ROMA

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

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

NO

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

NO

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

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

NO

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

- 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.

Roma, 16 aprile 2024

In fede,
Laura Ottini



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Salvatore

Cognome Paiella

Qualifica Medico Chirurgo, Professore Associato di Chirurgia Generale

Ente di appartenenza AOUI Verona, Chirurgia del Pancreas

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.
AlphaTau Medical

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:

.....

.....

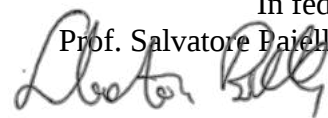
.....

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. Salvatore Paiella



Data 6 Marzo 2024



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... Barbara

Cognome..... PASINI

Qualifica..... Medico genetista e Docente Universitario di Genetica Medica

Ente di appartenenza..... Dip. di Scienze Mediche Università di Torino e SC Genetica Medica dell'AOU Città della Salute e della Scienza di 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);

nessuno

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

nessuno

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

nessuno

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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:

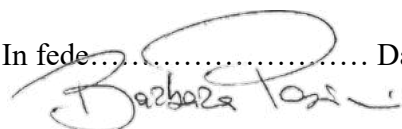
//

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

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. 10.03.2024



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 RAZZABONI
Qualifica PSICOLOGO
Ente di appartenenza A.O.U. DI MODENA U.O.D.S. di Psichiatria Ospedaliera

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.....
Eubia Fozzi
Data..... 16/4/2024.....



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

Nome..... ENRICO

Cognome..... RICEVUTO

Qualifica..... DIRIGENTE RESPONSABILE / PROFESSORE

Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' L'AQUILA ASSOCIATA

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);

This image shows a blank sheet of handwriting practice paper. It features three horizontal dotted lines spaced evenly apart, providing a guide for letter height and placement. The background is white, and the lines are light gray or black dots. There is no text or other markings on the page.

- 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.

This image shows a blank sheet of handwriting practice paper. It features three horizontal dotted lines spaced evenly apart, providing a guide for letter height and placement. The background is white, and the lines are light gray or blue. There is no text or other markings on the page.

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.....
22/6/2024

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..... Scambia

Qualifica...Prof. MD.....

Ente di appartenenza...Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del
Sacro Cuore Roma.....

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.

Consultant for: Astrazeneca–MSD

Speakers Bureau/Honoraria: GlaxoSmithKline S.p.A.

Consulting/Advisory Board: TESARO BioItaly S.r.l.

Consulting/Advisory Board: Johnson &Johnson

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

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

.....

.....

.....

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

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

In fede...  Data.....16-04-2024.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Nicola

Cognome Silvestris

Qualifica professore ordinario Oncologia medica

Ente di appartenenza Università degli Studi di Messina

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
Eli Lilly - Effetti - AstraZeneca - Sanofi
Eli Lilly - Roche

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede..... Data.....12/6/24.....


Prof. Nicola Silvestris
AOU "G. Martino"
Direttore U.O.C. Oncologia Medica con Hospice
Iscriz. Ordine BT 10488
ENPAM 3001995665000

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... Alchierle
 Cognome..... Simone
 Qualifica..... Prof. Ordinario Urologia
 Ente di appartenenza..... Università di Palermo

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.....

[Signature] 13.12.2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

PIEROSANDRO TAGLIAFERRI, docente universitario, Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro

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

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

- 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.....

Catanzaro, 6 Marzo 2024





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 GRAZIA

Cognome..... T. PILETTI

Qualifica..... BIOLOGA SPECIALISTA GENETICA MEDICA

Ente di appartenenza..... Centro di Ricerche Tumori EREDO-FAMILIARI
UNIVERSITA' DELL' INSUBRIA

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

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

NO

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

NO

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

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

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

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

.....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.....13/3/2024.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....DANIELA.....

Cognome...TURCHETTI.....

Qualifica.....PROFESSORESSA ASSOCIATA EQUIPARATA A DIRIGENTE MEDICO.....

Ente di appartenenza...UNIVERSITÀ DI BOLOGNA – IRCCS AOUBO

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.

...SPEAKER FEE PER RELAZIONI IN EVENTI SCIENTIFICI (ASTRAZENECA)

.....
.....

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:

.....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 05/03/2024

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... INES
Cognome..... ZANNA
Qualifica..... DIRIGENTE BIOLOGO
Ente di appartenenza..... ISTITUTO PER LO STUDIO LA PREVENZIONE E LA RETE ONCOLOGICA

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

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

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

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

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

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

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

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.....

Giuseppe 6/03/24

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... **GIAN FRANCO**
Cognome..... **ZANNONI**
Qualifica..... **PROFESSORE II FASCIA**
Ente di appartenenza..... **UNIVERSITA' CATTOLICA DEL SACRO CUORE**

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.

.....
TRAINING GLAXO
.....
.....

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:

.....

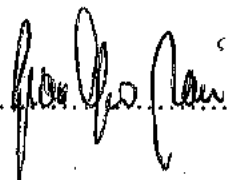
.....

.....

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.....



8/3/2024

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.....

Cognome Campanella.....

Qualifica...Presidente advocacy nazionale

Ente di appartenenza..... aBRCA dabra ETS

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

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

.....NESSUNO

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

NESSUNA

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

NESSUNO.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NESSUNO

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.

Finanziamento della prima Borsa di Studio aBRCA d'Abra in memoria della socia fondatrice

Fabiana Gregori. ASTRAZENECA. Progetto di ricerca concluso nel 2023

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 08.03.2024





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... SALVATORE

Cognome..... TEZZA

Qualifica..... PRESIDENTE

ente di appartenenza..... FONDAZIONE MUTAGENIS ETS

Impiego nell'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 ATTIVITA'

- 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 ATTIVITA'

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

PARTICIPAZIONE A ADVISORY BOARD SINDROME DI LYME4
(NELLA CATEGORIA DI PROMOTORE FONDAZIONE MUTAGENIS ETS)

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:

Tipo di azione: Numero di azioni:

NESSUN INTERESSE

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.

EROGAZIONI LIBERALI (DONAZIONI) PER ATTIVITÀ ISTRUTTORIE

• GSK (2022, 2023)

• ASTRAZENECA (2022, 2023)

• MSD (2023)

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

NESSUN INTERESSE

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 Calisto Tanzi Data 06/03/2024



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 Bracarda

Qualifica... Direttore Dipartimento Oncologico ed S.C. Oncologia Medica e Traslazionale

Ente di appartenenza...Azienda Ospedaliera S. Maria, Terni.....

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: 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.

.....

.....

Componente (a titolo gratuito) di Advisory Board o Steering Committee per: Bayer, Astellas, Janssen, Pfizer, BMS, Roche, IPSEN, MSD, AAA, Merck, Samofy-Genzyme, AstraZeneca

.....

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...3 Gennaio 2022.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... STEFANIA

Cognome..... GORI

Qualifica..... Primario Oncologo Medico

Ente di appartenenza..... I.R.C.C.S. Sesto San Giovanni
Dol Colobro - Nephro Valsichelle (CVA)

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede..... *S. Gori* Data..... *22/5/2024*



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... PIATTO
Cognome..... LAMBERTINI
Qualifica..... PROFESSORE ASSOCIATO
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' DI GENOVA - UCCS OSPEDALE SAN PIETRO

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 2/3 SPONSOR NOVARTIS, ROCHE, NOVARTIS, HUY, PIRBON, TMOA, IVSIN, SANDOZ, UBS, KMCUT, ASD, STACT, SUSNOS, SAGBON, GUSAD

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:

.....

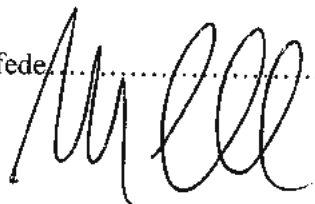
.....

.....

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.....



21/21'22

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Antonio

Cognome Marchetti

Qualifica Professore Ordinario - Anatomia Patologica

Ente di appartenenza Università di Chieti Pescara

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: NO

- 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: NO

.....

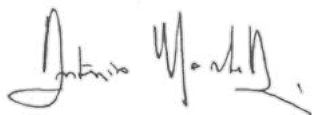
.....

.....

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. Antonio Machetti Data 27-05-2024.....



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Nicola.....

Cognome.....Normanno.....

Qualifica.....Direttore Scientifico.....

Ente di appartenenza.....IRST IRCCS SRL.....

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:

- **Personal financial interests (speaker's fee and/or advisory boards):** MSD, Bayer, Biocartis, Illumina, Incyte, Roche, BMS, MERCK, Thermofisher, Astrazeneca, Eli Lilly, Novartis, Servier
- **- Institutional financial interests (financial support to research projects):** MERCK, Thermofisher, QIAGEN, Roche, Astrazeneca, Biocartis, Illumina
- **- Non-financial interests:** President, International Quality Network for Pathology (IQN Path); Past President, Italian Cancer Society (SIC); Scientific Director, IRST "Dino Amadori", Forlì

In fede Nicola Normanno



Data 24/05/2024



ASSOCIAZIONE
ITALIANA
ONCOLOGIA
MEDICA

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...Filippo.....

Cognome.....Pietrantonio.....

Qualifica.....Dirigente Medico Oncologo.....

Ente di appartenenza.....Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.....

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

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

...n/a.....
.....
.....
...

- 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.

...n/a.....
.....
.....
...

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

.....
...n/a.....
.....
...

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

...n/a.....

.....

.....

....

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

n/a.....

.....

.....

...

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

n/a.....

.....

.....

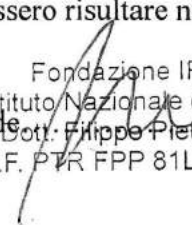
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

...n/a.....

.....

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.

Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori
In fede  Dr. Filippo Prefantoni Data...12/10/2023.....
C.F. PTR FPP 81L30 G337K



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Carmine

Cognome Pinto

Qualifica Direttore U.O.C.

Ente di appartenenza arcispedale S.M.Nuova

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.....

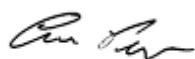
.....

.....

.....

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.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'P. J. M.' or similar, written in a cursive style.

In fede

Data 22.5.24



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome **M.Stefania**

Cognome **Sciallero**

Qualifica **Dir Medico I livello**

Ente di appartenenza **IRCCS Ospedale Policlinico San Martino-Genova**

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.

Partecipazione/iscrizione a congressi: Roche, Pfizer, Novartis, Amgen, Ipsen, Bayer, Cellgene, Sanofi, Astra-Zeneca

Partecipazione a tavola rotonda: Novartis-AAA, Astra-Zeneca

Relatrice a Convegni: Amgen, Servier, Merck, MSD

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 18.2.22



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

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

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

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

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

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

.....

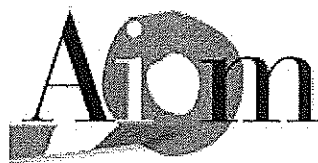
.....

.....

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

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

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



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

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

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

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

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

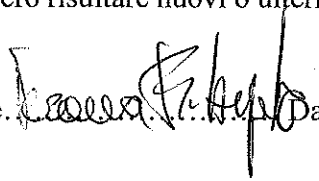
.....
.....
.....
.....

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

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

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

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

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



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome... ANTONINO CARULLO.....

Cognome... TRIAKSNIKOV.....

Qualifica... DIRUTTA MED. S.....

Ente di appartenenza... UNIVERSITA' S. PAOLO.....

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. SIRAWJA..... Data. 17/6/2020.....

Adam E. Timp



Io sottoscritto, dott. Francesco Perrone, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

dichiaro

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

Inoltre

dichiaro

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

In fede

Dott. Francesco Perrone
Presidente AIOM