



Linee guida CARCINOMA MIDOLLARE

Edizione 2026

Aggiornata a febbraio 2026

In collaborazione con



Associazione Medici Endocrinologi
Per la qualità clinica in Endocrinologia



AIRO Associazione Italiana
Radioterapia
e Oncologia clinica
LA CURA DI PRECISIONE



**ASSOCIAZIONE
ITALIANA TIROIDE**
ENTE DEL TERZO SETTORE



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



**SOCIETÀ ITALIANA
DI CHIRURGIA
ONCOLOGICA**
ESSO AFFILIATED



**Società Italiana
Endocrinologia**



**Società Italiana di
Radiologia Medica
e Interventistica**



**Società Italiana Unitaria
di EndocrinoChirurgia**





Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 31 agosto 2026

Coordinatore	Laura D. Locati	Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia; UO Oncologia Medica, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia
Segretario	Gino Crivellari	Unità Tumori Ereditari, Dipartimento di Oncologia, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova
Membri del panel di esperti	Fulvio Basolo	Dipartimento di Chirurgia, Medicina, Patologia Molecolare e Area Critica, Università di Pisa
	Pietro Giorgio Calò	Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Università degli Studi di Cagliari
	Vito Cantisani	UOS Diagnostica Ecografica, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma
	Désirée Deandreis	Dipartimento di Medicina Nucleare, Institute Gustave Roussy, Parigi; Università di Torino
	Paolo Del Rio	Responsabile Clinica Chirurgica Generale, Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma; Università degli Studi di Parma
	Cosimo Durante	Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Policlinico Umberto I, Sapienza Università di Roma
	Lino Furlani	UO Endocrinologia, IRCCS “Sacro Cuore - Don Calabria”, Negrar di Valpolicella (VR)
	Salvatore Alfieri	Oncologia Medica 3 Tumori Testa-Collo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano
	Davide Lombardi	UO Otorinolaringoiatria, Spedali Civili, Brescia
Rappresentante dei pazienti	Monica Mangoni	Dipartimento di Scienze Biomediche Sperimentali e Cliniche “Mario Serio”, Università di Firenze; UO Radioterapia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze
	Carla Demichelis	Associazione Nazionale Donne Operate al Seno (ANDOS), Comitato di Torino ANDOS

**Revisori
esterni**

Massimo Salvatori	(AIMN)	UO Medicina Nucleare, Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma
Davide Giordano	(AIOCC)	UO Otorinolaringoiatria, Azienda USL - IRCCS di Reggio Emilia
Federica Vianello	(AIRO)	UO Radioterapia, Istituto Oncologico Veneto IRCCS, Padova
Enrico Papini	(AME)	UO Endocrinologia e Malattie Metaboliche, Ospedale Regina Apostolorum, Albano Laziale (RM)
Marco Volante	(SIAPEC)	SCDU Anatomia Patologica, AOU San Luigi Gonzaga, Orbassano (TO)
Rossella Elisei	(SIE) (AIT)	UO di Endocrinologia 2, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa
Gianfranco Vallone	(SIRM)	Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radioterapia, Università degli Studi del Molise, Campobasso
Salvatore Sorrenti	(SIUEC)	UO Chirurgia Generale e Mini-invasiva, DAI Chirurgico, Policlinico Umberto I di Roma – Dipartimento interdisciplinare di Benessere, Salute e Sostenibilità Ambientale (BeSSA), Sapienza Università di Roma
Dario Giuffrida	(AIOM)	UO Oncologia Medica, Istituto Oncologico del Mediterraneo, Viagrande (CT)
Chiara Dobrinja	(SICO)	UO Chirurgia Generale, Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina, Ospedale di Cattinara

**Gruppo
metodologico**

Michela Cinquini	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
Antonino Carmelo Tralongo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Valutazione e sintesi delle prove
Veronica Andrea Fittipaldo	Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - Ricerca bibliografica

Indice

Come leggere le raccomandazioni	5
Scopo e obiettivi della Linea guida	7
1. Epidemiologia	13
2. Diagnosi	14
2.1 Analisi di laboratorio	14
2.1.1 Calcitonina sierica (CT)	14
2.1.2 Antigene carcino-embrionale (CEA)	15
2.2 Imaging radiologico	16
2.3 Esame citologico	17
3. Sindromi genetiche correlate a mutazioni germinali di RET	19
3.1 Neoplasia endocrina multipla di tipo 2A	19
3.2 Neoplasia endocrina multipla di tipo 2B	20
4. Ricerca di mutazioni del gene RET: utilità clinica	24
4.1 Mutazione germinale del gene RET	24
4.2 Mutazione somatica del gene RET	24
4.3 Diagnostica per la ricerca delle mutazioni di RET	25
5. Terapia iniziale	29
5.1 Paziente con tumore limitato alla tiroide senza linfonodi	29
5.2 Paziente con tumore alla tiroide e coinvolgimento dei linfonodi locoregionali	33
5.3 Ormonoterapia	38
5.4 Radioterapia metabolica con iodio 131	38
6. Paziente con persistenza o recidiva locoregionale di malattia	40
7. Paziente con malattia metastatica	42
7.1 Metastasi ossee	42
7.2 Metastasi polmonari e mediastiniche	42
7.3 Metastasi epatiche	42
7.4 Metastasi cerebrali	43
7.5 Terapia sistemica	45
8. Follow-up	50
<i>Appendice 1: Strategia di ricerca e PRISMA flow di selezione degli studi</i>	53
<i>Appendice 2: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM</i>	61
<i>Appendice 3: Commenti dei revisori esterni</i>	87
<i>Appendice 4: Conflitti di interesse</i>	89

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 	Il panel raccomanda di utilizzare una radiochemioterapia adiuvante in pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 (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
Forte a favore	“Il panel raccomanda di utilizzare l’intervento xxx nei pazienti con (criteri di selezione)”
Condizionata a favore	“Il panel suggerisce di utilizzare l’intervento xxx nei pazienti con (criteri di selezione)”
Condizionata né a favore né contro	“Il panel suggerisce di utilizzare l’intervento xxx o l’intervento yyy nei pazienti con (criteri di selezione)”
Condizionata a sfavore	“Il panel suggerisce di non utilizzare l’intervento xxx nei pazienti con (criteri di selezione)”
Forte a sfavore	“Il panel raccomanda di non utilizzare l’intervento xxx nei pazienti con (criteri di selezione)”

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	Il panel raccomanda di utilizzare, 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	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 obiettivi della Linea guida

Le finalità delle Linee guida AIOM sono:

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

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

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

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

Alla fine del documento sono riportati la stringa utilizzata per la ricerca sistematica delle evidenze e il diagramma di flusso della selezione delle evidenze a supporto della raccomandazione.

Le Linee guida AIOM sul carcinoma midollare hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: la ricerca delle mutazioni di RET (paragrafo 4.3); l’intervento di emitiroidectomia (paragrafo 5.1); la dissezione linfonodale laterocervicale profilattica (paragrafo 5.2); la radioterapia post-operatoria (paragrafo 5.4); la persistenza o recidiva locoregionale di malattia (capitolo 6) e la malattia metastatica (capitolo 7); il follow-up (capitolo 8).

La popolazione cui si rivolgono le presenti raccomandazioni è rappresentata da persone con diagnosi di carcinoma midollare della tiroide, inclusi i casi sporadici e quelli ereditari (MEN2/varianti germinali di RET),

in tutte le fasi di malattia e nei diversi setting diagnostico-terapeutici.

Gli studi considerati a supporto delle singole raccomandazioni raramente riportano dati stratificati per sesso assegnato alla nascita, identità di genere o altre caratteristiche correlate al genere. La letteratura disponibile risulta pertanto limitata nella valutazione di eventuali differenze negli esiti clinici, nell'esperienza di malattia, nell'accesso ai percorsi diagnostico-terapeutici e nei bisogni assistenziali dei diversi sottogruppi di popolazione.

Alla luce di tali lacune di evidenza, non è attualmente possibile formulare raccomandazioni specifiche dedicate ai differenti sottogruppi definiti in base al genere.

Tuttavia, il panel riconosce l'importanza di un approccio inclusivo e personalizzato, che consideri dimensioni biologiche, psicologiche, sociali e identitarie correlate al genere nell'ambito della presa in carico oncologica, con attenzione particolare alle implicazioni della consulenza genetica e dello screening familiare nei contesti ereditari.

Le raccomandazioni devono pertanto essere applicate garantendo equità di accesso alle cure, appropriatezza clinica e rispetto dell'identità e delle preferenze della persona assistita, tenendo conto delle caratteristiche cliniche individuali (ad es. livelli di calcitonina/CEA, doubling time), dello stadio di malattia, delle condizioni generali e degli obiettivi terapeutici condivisi.

Il panel sottolinea inoltre la necessità che i futuri studi clinici e osservazionali includano in maniera sistematica la raccolta e l'analisi di dati relativi al genere e allo status genetico (germinale/somatico), al fine di colmare le attuali lacune conoscitive e favorire lo sviluppo di raccomandazioni maggiormente inclusive e basate sull'evidenza.

APPLICABILITÀ

Implementazione

La diffusione e l'implementazione della presente Linea guida trarranno vantaggio dalla partecipazione multidisciplinare di Società scientifiche, Associazioni di pazienti e reti endocrino-oncologiche nazionali

coinvolte nella diagnosi e nel trattamento dei tumori tiroidei.

La Linea guida sarà diffusa tramite i principali canali istituzionali e scientifici, pubblicata sui siti web delle Società scientifiche partecipanti e presentata nei principali congressi nazionali e internazionali di endocrinologia, oncologia, chirurgia tiroidea, anatomia patologica, radiologia, medicina nucleare, radioterapia, cure palliative e infermieristica oncologica.

Saranno promosse iniziative formative rivolte ai professionisti sanitari coinvolti nel percorso diagnostico-terapeutico delle persone con carcinoma midollare della tiroide, anche mediante corsi ECM, webinar e attività di formazione interdisciplinare.

Particolare attenzione sarà dedicata alla sensibilizzazione degli specialisti sull'importanza della diagnosi precoce (dosaggio calcitonina/CEA), della corretta stadiazione linfonodale, dell'appropriatezza chirurgica, della caratterizzazione molecolare (RET germinale e somatico) e della presa in carico multidisciplinare.

Potranno inoltre essere promossi percorsi di Alta Formazione Universitaria e programmi di aggiornamento dedicati all'endocrino-oncologia, con l'obiettivo di uniformare le competenze professionali e favorire l'accesso tempestivo ai percorsi diagnostico-terapeutici più appropriati, inclusi i centri con esperienza nella gestione di sindromi MEN2.

Sarà predisposto materiale divulgativo rivolto alle persone assistite e ai caregiver, al fine di rendere le raccomandazioni accessibili e comprensibili anche alla popolazione generale. In particolare, saranno prodotti documenti informativi riguardanti i sintomi (nodulo tiroideo, diarrea da ipercalcitoninemia), i percorsi diagnostici (calcitonina/CEA, imaging), le opzioni terapeutiche (chirurgia, terapie target anti-RET, multichinasici), il follow-up e gli aspetti psicologici, nutrizionali e assistenziali correlati alla malattia e allo screening familiare.

Fattori facilitanti e possibili ostacoli

Il panel ritiene che uno dei principali fattori facilitanti per l'implementazione della presente Linea guida sia la crescente attenzione verso la qualità delle cure e verso la centralità della persona nei percorsi endocrino-

oncologici.

Si è consolidata nella comunità scientifica e clinica la consapevolezza che la gestione del carcinoma midollare della tiroide richiede un approccio multidisciplinare integrato e il trattamento in centri ad elevata esperienza in chirurgia tiroidea e medicina di precisione.

Ulteriore elemento facilitante è rappresentato dallo sviluppo di reti oncologiche ed endocrinologiche regionali e nazionali dedicate ai tumori tiroidei, che consentono una più rapida presa in carico e un più efficace coordinamento tra endocrinologi, chirurghi tiroidei, oncologi, anatomopatologi, genetisti, radiologi, medici nucleari, radioterapisti, psicologi e personale infermieristico.

Tra i principali ostacoli all'applicazione della Linea guida permangono tuttavia la disomogeneità territoriale nell'accesso ai centri specializzati, la variabilità regionale dei percorsi organizzativi e delle risorse disponibili, nonché le differenze nell'accesso ai test genetici e biomolecolari (test RET germinale/somatico).

Ulteriore criticità è rappresentata dalla necessità di garantire una tempestiva diagnosi biochimica (calcitonina) e un corretto inquadramento clinico-radiologico senza ritardare l'avvio dei trattamenti chirurgici appropriati e, nei casi avanzati, delle terapie sistemiche.

Potranno inoltre costituire fattori limitanti la non uniforme disponibilità di team multidisciplinari dedicati e le difficoltà organizzative nella gestione integrata dei percorsi assistenziali.

L'implementazione di programmi formativi dedicati, la definizione di PDTA condivisi per i tumori tiroidei e il rafforzamento delle reti endocrino-oncologiche potranno favorire una progressiva estensione dell'applicazione della presente LG.

Monitoraggio

Al momento non ci sono in previsione audit periodici, coinvolgendo professionisti sanitari provenienti da diversi contesti assistenziali, al fine di verificare l'aderenza alle raccomandazioni contenute nella presente

Linea guida.

Indicatori di processo per l'aderenza alla Linea guida potrebbero comunque includere:

- percentuale di pazienti valutate/i in ambito multidisciplinare;
- percentuale di pazienti con nodulo tiroideo sospetto a cui viene effettuato il dosaggio della calcitonina;
- tempo intercorrente tra diagnosi e intervento chirurgico;
- percentuale di pazienti sottoposte/i a tiroidectomia totale con linfadenectomia appropriata secondo indicazione;
- percentuale di pazienti sottoposte/i a test genetici RET germinali e, se indicato, somatici;
- adesione ai PDTA dedicati ai tumori tiroidei;
- disponibilità documentata del calcolo del doubling time di calcitonina e CEA nei casi monitorati.

Indicatori di esito potrebbero comprendere:

- sopravvivenza globale e sopravvivenza libera da progressione;
- tassi di radicalità/adequatezza della chirurgia (margini, recupero linfonodale);
- controllo biochimico (normalizzazione o riduzione significativa di calcitonina/CEA);
- accesso alle terapie sistemiche raccomandate (anti-RET selettivi, multichinasici) quando indicate;
- qualità di vita riferita dalle persone assistite, inclusi sintomi da ipercalcitoninemia (diarrea) e tossicità da TKI;
- tossicità correlate ai trattamenti e tassi di interruzione/modifica dose;
- soddisfazione della persona assistita rispetto al percorso assistenziale e al counseling genetico.

Utilizzo delle risorse

I criteri relativi alle risorse non vengono formalmente presi in considerazione per supportare o meno una raccomandazione e non sono inclusi nella struttura dell'Evidence to Decision (EtD) framework, in quanto le raccomandazioni sono sviluppate da una prospettiva di salute di popolazione e di appropriatezza clinica, piuttosto che da una prospettiva allocativa. Inoltre, nel contesto delle Linee guida nazionali, molti interventi raccomandati sono già rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale, avendo superato valutazioni regolatorie e

negoziali relative a sostenibilità economica e valore terapeutico. Le considerazioni economiche sono pertanto considerate implicitamente affrontate a livello istituzionale nazionale.

Tuttavia, il panel ritiene che la gestione del carcinoma midollare della tiroide comprenda interventi differenti per complessità, costi e necessità organizzative, tra cui diagnostica biochimica e molecolare (calcitonina/CEA, test RET), imaging dedicato, chirurgia tiroidea specialistica con esperienza linfonodale, terapie sistemiche con inibitori selettivi di RET o multichinasici, follow-up clinico-radiologico e cure di supporto.

La chirurgia tiroidea oncologica rappresenta uno degli elementi a maggiore impatto organizzativo e richiede équipe dedicate, adeguata esperienza specialistica e disponibilità di strutture ad elevata complessità assistenziale. Anche i trattamenti sistemici, incluse le terapie target anti-RET e i multichinasici, comportano un significativo impiego di risorse professionali, tecnologiche ed economiche, con necessità di monitoraggio degli eventi avversi (ad es. ipertensione, diarrea, prolungamento del QTc).

Ulteriori costi sono associati ai test genetici (consulenza e testing RET per la persona e i familiari a rischio), al monitoraggio clinico e radiologico, alla gestione multidisciplinare dei pazienti, al trattamento delle complicanze (ad es. ipocalcemia post-chirurgica, diarrea refrattaria) e alle eventuali cure nelle fasi avanzate o metastatiche.

L'organizzazione di percorsi multidisciplinari strutturati, la centralizzazione in centri di riferimento con accesso ai test di genetica molecolare, e l'impiego di farmaci innovativi potranno contribuire a migliorare l'appropriatezza delle cure, l'efficienza organizzativa e gli esiti clinici.

1. Epidemiologia

Il carcinoma midollare della tiroide (MTC) è un tumore raro che rappresenta meno del 2-3% di tutte le neoplasie tiroidee (WHO 2022 5th edition) (1). A differenza di tutti gli altri carcinomi tiroidei, l'MTC origina dalle cellule parafollicolari o cellule C ed è considerato un tumore di tipo neuroendocrino. Le cellule parafollicolari sono responsabili della produzione di calcitonina (CT), un ormone polipeptidico importante nel meccanismo di regolazione omeostatica del calcio all'interno dell'organismo. L'MTC si può presentare in forma sporadica, generalmente negli adulti (circa il 75% dei casi), o in forma eredo-familiare (25% dei casi), più frequente nei bambini e nei giovani adulti. Nelle forme familiari, a trasmissione autosomica dominante, la patologia si può presentare come forma isolata, sotto la denominazione di carcinoma midollare familiare (FMTC 10-15%), o nel contesto di sindromi complesse riunite sotto il nome di neoplasie endocrine multiple (MEN), che comprendono la MEN2A (65%) e la MEN2B (25%), le cui manifestazioni cliniche sono riportate nella tabella 3.1.

In Europa, l'incidenza annuale stimata di MTC è rimasta stabile nel tempo ($<0,3/100.000$) senza essere influenzata dall'incremento di incidenza dei carcinomi differenziati (2). In Italia, vi è stato un modesto incremento di incidenza nel periodo 1998-2012 in entrambi i generi con un rapporto donna/uomo di 1,5 (3). L'eziologia degli MTC sporadici è ancora sconosciuta, una storia di gozzo o noduli tiroidei è considerata un fattore di rischio indipendente (OR 11,29; IC95% 1,16-73,45; $p < 0,001$) (2); mentre tutte le forme eredo-familiari sono associate alla mutazione germinale del gene RET. La prognosi è significativamente migliore per i pazienti pediatrici rispetto agli adulti, questi ultimi hanno un rischio di morte significativamente maggiore nelle curve di sopravvivenza globale (HR 5,63; IC95% 2,08-15,25; $p: 0,001$) (4).

Bibliografia

1. Baloch ZW, Asa SL, Barletta JA, et al. Overview of the 2022 WHO Classification of thyroid neoplasms. *Endocr Pathol.* 2022; 33(1):27-63.
2. Locati L, Cavalieri S, Dal Maso L, et al. Rare thyroid malignancies in Europe: data from the information network on rare cancers in Europe (RARECAREnet). *Oral Oncol.* 2020; 108:104766.
3. Dal Maso L, Panato C, Franceschi S, et al. The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy, 1998-2012. *Eur J Cancer.* 2018; 94:6-15.
4. Zhao Z, Yin XD, Zhang XH, et al. Comparison of pediatric and adult medullary thyroid carcinoma based on SEER program. *Sci Rep.* 2020; 10(1):13310.

2. Diagnosi

I pazienti con MTC sporadico si presentano generalmente con un nodulo tiroideo palpabile, raramente dolente. Le metastasi linfonodali sono presenti nel 70% dei casi dei soggetti con un nodulo tiroideo palpabile e possono essere il primo elemento rivelatore della malattia. Metastasi al di fuori della regione del collo, localizzate più frequentemente al fegato, ai polmoni o alle ossa, sono presenti fin dalla diagnosi nel 10% dei casi.

Non ci sono caratteristiche specifiche del nodulo che possano indirizzare alla diagnosi di MTC eccetto la presenza di sindrome diarroica o flash cutaneo al volto, riportati in una piccola percentuale di pazienti (<4%) e associati ad una malattia più avanzata. In presenza di un nodulo tiroideo, valori elevati di CT sierica supportano una diagnosi di MTC. Pazienti con diagnosi citologica e/o istologica di MTC dovrebbero essere sottoposti ad esame fisico, dosaggio dei livelli sierici di CT e dell'antigene carcinoembrionale (CEA) e alla valutazione genetica, che consiste nella ricerca di mutazioni germinali del gene RET per escludere una forma di MTC di tipo eredo-familiare (vedi capitolo 3).

2.1 Analisi di laboratorio

2.1.1 Calcitonina sierica (CT)

La determinazione della CT è mandatoria in caso di nodulo tiroideo sospetto e rappresenta il mezzo diagnostico più sensibile per identificare i pazienti affetti da MTC e da iperplasia delle cellule C. La determinazione della CT può essere richiesta nei casi in cui l'esame citologico tiroideo non sia dirimente, su eluato da agoaspirazione di nodulo tiroideo o di linfonodo del collo sospetti. Pur tenendo presente che non c'è consenso sul valore soglia della CT che consenta di porre diagnosi di MTC (a motivo dell'esiguità degli studi disponibili, condotti su piccole coorti di pazienti, dell'alta variabilità di risposta interindividuale che non consente di stabilire uno standard di normalità e delle differenti "performance" delle metodiche di laboratorio), valori di CT oltre la norma, specie se maggiori di 100 pg/ml, sono fortemente sospetti per MTC (1). Non va dimenticato che livelli aumentati di CT possono essere riscontrati anche in altre condizioni cliniche oltre al MTC: i) durante la gravidanza; ii) dopo esercizio fisico; iii) in alcuni pazienti con insufficienza renale, tiroidite autoimmune, iperparatiroidismo primitivo o tumore follicolare della tiroide; iv) in presenza di altri tumori: nel 15% circa dei pazienti con tumori neuroendocrini del pancreas o delle vie respiratorie, nel carcinoma epatico, nel carcinoma mammario e renale; v) in caso di assunzione di farmaci inibitori di pompa. Falsi positivi e, più raramente, falsi

negativi sono anche possibili in presenza di anticorpi eterofili (2). In casi selezionati, si potrebbe considerare un test di stimolo con calcio: nell'MTC la risposta della calcitonina è circa 5-10 volte i valori basali mentre nelle altre condizioni cliniche la risposta è inferiore o assente (test piatto). Un ulteriore approccio diagnostico all'MTC è la misurazione della CT nel liquido di lavaggio dell'ago utilizzato per la puntura di un nodulo tiroideo sospetto e, ancor più, per accertare la natura dei linfonodi del collo sospetti all'ecografia, per pianificare il trattamento chirurgico più appropriato (3).

La determinazione routinaria della CT nella patologia nodulare tiroidea, con lo scopo di formulare una diagnosi precoce di MTC, è tuttora controversa: studi prospettici non randomizzati suggeriscono un miglioramento della sopravvivenza complessiva e, più in generale, una prognosi migliore rispetto ai pazienti con MTC diagnosticato con citologia o istologia. Tuttavia, occorre tenere presente che alcuni metodi di determinazione della CT presentano limiti di specificità producendo quindi falsi positivi che possono rendere complicata l'interpretazione del dato. Inoltre non vi sono dati sul significato clinico e la storia naturale dell'MTC diagnosticato in seguito ad un esame di screening della CT (4-7): attualmente, quindi, persistono pareri contrastanti degli esperti sull'impiego della CT come esame di screening, sebbene vi siano lavori che chiaramente ne dimostrano il costo beneficio.

2.1.2 Antigene carcino-embrionale (CEA)

Il CEA è prodotto dalle cellule C neoplastiche e deve essere valutato insieme alla CT. Non esiste una chiara correlazione tra le concentrazioni sieriche di CT e CEA. Le concentrazioni sieriche di quest'ultimo marcatore sono normali nei pazienti in stadio preclinico di malattia e non aumentano dopo stimolo con calcio. I valori di CEA correlano con l'estensione della malattia e sono tanto più elevati quanto più è diffusa la malattia. Inoltre, vi sono MTC sdifferenziati in cui il CEA diventa il marcatore fondamentale della malattia, che non produce più o quasi più CT. La valutazione del CEA assume particolare rilevanza clinica nel follow-up: un marcato aumento dei valori di CEA, pur in assenza di un concomitante incremento della CT, è indicativo di progressione di malattia, tanto più rapida quanto più breve è il tempo di raddoppiamento del valore del CEA, ed è predittivo di morte MTC correlata (4-5). Meno dell'1% dei casi di MTC in stadio avanzato presenta livelli di CEA (e CT) normali (8).

2.2 Imaging radiologico

L'ecografia del collo è la tecnica radiologica di elezione per la stratificazione del rischio dei noduli tiroidei (9). Caratteristiche ultrasonografiche come l'ipoecogenicità della lesione, l'aspetto solido e l'assenza di alone periferico, la presenza di margini irregolari, di microcalcificazioni, e la vascolarizzazione della lesione sono tutte caratteristiche indicative di un nodulo maligno. Purtroppo, queste caratteristiche ecografiche, che ben si applicano al carcinoma papillare della tiroide, non sono altrettanto adeguatamente applicabili nella diagnostica specifica dell'MTC. Apparentemente non vi sono differenze da un punto di vista ecografico fra un MTC sporadico ed eredo-familiare (10). Un accurato esame ecografico dei linfonodi del collo è sempre indicato nel caso di pazienti con sospetto MTC. La stadiazione ecografica è fondamentale per la scelta del tipo di terapia chirurgica e consente di stabilire la prognosi preoperatoria del paziente. Alla prima osservazione circa il 50% dei pazienti presenta coinvolgimento dei linfonodi del collo o una diffusione oltre la capsula tiroidea all'esame istologico (11). L'elastografia non aggiunge informazioni all'ecografia utili per la diagnosi di MTC (12).

La tomografia computerizzata (TC) o la risonanza magnetica (RMN) possono essere utilizzate nella stadiazione preoperatoria nei casi con malattia più avanzata alla diagnosi (valori di CT pre-operatori >500 pg/ml) o dove all'ecografia del collo ci sia: i) il sospetto di un'estensione di malattia oltre la capsula della tiroide; ii) un massivo coinvolgimento dei linfonodi. La TC è la tecnica più sensibile per evidenziare metastasi polmonari o a carico dei linfonodi mediastinici, mentre la RMN è più indicata per lo studio dei tessuti molli e il coinvolgimento delle strutture del collo nei casi avanzati. Le metastasi epatiche possono essere descritte come angiomi ad una TC convenzionale. La TC trifasica (three-phase contrast-enhanced multidetector) del fegato e la RMN sono le metodiche più sensibili per l'identificazione delle metastasi epatiche.

La RMN dell'osso e la scintigrafia ossea sono esami complementari e rappresentano le metodiche più sensibili nell'identificazione delle metastasi ossee. Nelle forme più avanzate è necessario utilizzare più tecniche complementari, non essendo nessuna da sola in grado di fornire un quadro corporeo multidistrettuale (13).

La 18Fdg-PET/TC può essere indicata nel follow-up dei pazienti con recidiva biochimica di MTC, negativi ad altre tecniche di imaging convenzionali, anche se la sua sensibilità è modesta; può essere però un'opzione da considerare nelle forme più aggressive con rapido tempo di raddoppiamento della CT e del CEA. Altri

traccianti come la 18F-DOPA ed il 68 Gallio-DOTATOC/DOTANOC DOTATE (analoghi della somatostatina) trovano impiego nei carcinomi neuroendocrini in generale e nella ricerca di recidiva dell'MTC. Per la 18F-DOPA la sintesi difficoltosa ed il costo ne possono limitare l'impiego esteso nella pratica clinica, ma la capacità diagnostica è pari a circa 70%, e sale fino all'86% in caso di livelli di CT ≥ 1000 ng/l e tempi di raddoppiamento < 24 mesi (14). Per il 68 Gallio-DOTATOC/DOTANOC DOTATE la sintesi è più agevole ed economica e permette una maggiore applicazione clinica, potrebbe quindi rappresentare una valida opzione in alcuni casi, anche se l'espressione dei recettori della somatostatina nell'MTC può non essere significativa (15-16).

2.3 Esame citologico

La citologia con ago sottile (FNA) è una metodica utile e sicura che ha reso possibile la diagnosi della natura del nodulo tiroideo, prima dell'intervento chirurgico. Tuttavia, nell'MTC le caratteristiche citologiche possono essere estremamente variabili includendo un'ampia varietà di aspetti citologici, pertanto la citologia da sola ha una bassa sensibilità e limita la capacità di orientare la gestione preoperatoria della malattia (17). La diagnosi citologica di MTC dovrebbe essere completata con il dosaggio della CT su liquido di lavaggio e l'immunocitochimica per CT, CEA e cromogranina (altro marker neuroendocrino diagnostico per MTC) e Tg (normalmente assente in un campione citologico di MTC).

Tuttavia, il dosaggio della CT sierica è molto più sensibile e specifico dell'FNA per la diagnosi di MTC e deve essere associato all'esame citologico nel caso di sospetto o ricerca di neoplasia tiroidea ad origine dalle cellule C (12).

Bibliografia

1. Costante G, Durante C, Francis Z, et al. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009; 5(1):35-44.
2. Preissner CM, Dodge LA, O'Kane DJ, et al. Prevalence of heterophilic antibody interference in eight automated tumor marker immunoassays. *Clin Chem.* 2005; 51(1):208-10.
3. Trimboli P, Cremonini N, Ceriani L, et al. Calcitonin measurement in aspiration needle washout fluids has higher sensitivity than cytology in detecting medullary thyroid cancer: a retrospective multicentre study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014; 80(1):135-40.
4. Barbet J, Campion L, Kraeber-Bodéré F, et al. Prognostic impact of serum calcitonin and carcinoembryonic antigen doubling-times in patients with medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(11):6077-84.
5. Bockhorn M, Frilling A, Rewerk S, et al. Lack of elevated serum carcinoembryonic antigen and calcitonin in medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2004; 14(6):468-70.

6. Costante G, Meringolo D, Durante C, et al. Predictive value of serum calcitonin levels for preoperative diagnosis of medullary thyroid carcinoma in a cohort of 5817 consecutive patients with thyroid nodules. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(2):450-5.
7. Elisei R, Bottici V, Luchetti F, et al. Impact of routine measurement of serum calcitonin on the diagnosis and outcome of medullary thyroid cancer: experience in 10,864 patients with nodular thyroid disorders. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(1):163-8. doi: 10.1210/jc.2003-030550.
8. Costante G, Durante C, Francis Z, et al. Determination of calcitonin levels in C-cell disease: clinical interest and potential pitfalls. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2009; 5(1):35-44. doi: 10.1038/ncpendmet1023.
9. Gharib H, Papini E, Garber JR, Duick DS, Harrell RM, Hegedüs L, Paschke R, Valcavi R, Vitti P; AACE/ACE/AME Task Force on Thyroid Nodules. American association of clinical endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and management of thyroid nodules--2016 update. *Endocr Pract.* 2016; 22(5):622-39. doi: 10.4158/EP161208.GL.
10. Woliński K, Rewaj-Łosyk M, Ruchała M. Sonographic features of medullary thyroid carcinomas--a systematic review and meta-analysis. *Endokrynol Pol.* 2014; 65(4):314-8. doi: 10.5603/EP.2014.0043.
11. Pacini F, Castagna MG, Cipri C, et al. Medullary thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* 2010; 22(6):475-85. doi: 10.1016/j.clon.2010.05.002.
12. Andrioli M, Trimboli P, Amendola S, et al. Elastographic presentation of medullary thyroid carcinoma. *Endocrine.* 2014; 45(1):153-5. doi: 10.1007/s12020-013-0062-4.
13. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015; 25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
14. Giovanella L, Treglia G, Iakovou I, et al. EANM practice guideline for PET/CT imaging in medullary thyroid carcinoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020; 47(1):61-77. doi: 10.1007/s00259-019-04458-6.
15. Ambrosini V, Morigi JJ, Nanni C, et al. Current status of PET imaging of neuroendocrine tumours ([¹⁸F]FDOPA, [⁶⁸Ga]tracers, [¹¹C]/[¹⁸F]-HTP). *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2015; 59(1):58-69.
16. Castroneves LA, Coura Filho G, de Freitas RMC, et al. Comparison of ⁶⁸Ga PET/CT to other imaging studies in medullary thyroid cancer: superiority in detecting bone metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018; 103(9):3250-3259. doi: 10.1210/jc.2018-00193.
17. Essig GF Jr, Porter K, Schneider D, et al. Fine needle aspiration and medullary thyroid carcinoma: the risk of inadequate preoperative evaluation and initial surgery when relying upon FNAB cytology alone. *Endocr Pract.* 2013; 19(6):920-7. doi: 10.4158/EP13143.OR.

3. Sindromi genetiche correlate a mutazioni germinali di RET

3.1 Neoplasia endocrina multipla di tipo 2A

Nella quasi totalità (circa il 98%) delle MEN2 è identificabile una mutazione germinale dell'oncogene RET. La neoplasia endocrina multipla di tipo 2A (MEN2A) rappresenta il 95% di tutte le MEN2. Esistono diverse varianti e quella classica è caratterizzata dall'associazione di MTC, feocromocitoma (PHEO) e iperparatiroidismo primario (PHPT). Esistono anche varianti meno frequenti in cui si associano l'amiloidosi lichenica cutanea e/o la malattia di Hirschsprung. Alla MEN2A appartiene anche l'MTC familiare (FMTC) isolato, in cui la neoplasia tiroidea è l'unica manifestazione clinica della sindrome (1).

Nel 95% delle MEN2A le mutazioni di RET sono prevalentemente localizzate negli esoni 10, 11 e 14 e coinvolgono i codoni 634 (classe di mutazioni ad alto rischio), 630, 611, 618 e 620 (classe di mutazioni a moderato rischio) e 804 (classe di mutazioni a moderato-basso rischio). In Italia il codone più frequentemente mutato è proprio il codone 804 ed è quasi totalmente associato ad un fenotipo FMTC. Le caratteristiche cliniche dei pazienti portatori di queste mutazioni sono riportate nella tabella 3.1.

La sindrome è caratterizzata da una penetranza pressoché completa con espressività variabile: l'MTC è presente virtualmente in tutti i pazienti e l'età di esordio dipende dal tipo specifico di mutazione RET, mentre il PHEO e il PHPT si manifestano con minor frequenza, anche in questo caso in base al tipo di mutazione di RET.

Gli individui affetti sviluppano inizialmente l'iperplasia delle cellule C, che progredisce poi in MTC (2). L'aggressività della neoplasia primitiva tiroidea e l'età di insorgenza di metastasi linfonodali e a distanza presentano una buona correlazione con il genotipo (tabella 3.1). Per tale motivo, la decisione su quando effettuare una chirurgia profilattica o precoce è basata sulla specifica classe di rischio delle mutazioni. Tuttavia, a causa della variabilità nell'età di insorgenza dell'MTC nell'ambito di soggetti portatori della stessa mutazione e nell'ambito dello stesso nucleo familiare, attualmente nella pratica clinica le decisioni terapeutiche nascono da una combinazione dell'informazione genetica e biochimica (CT basale o stimolata) (3).

La diagnosi di feocromocitoma si ha nel 50% dei casi dopo quella di MTC, nel 40% dei casi in concomitanza con la stessa. Solo nel 10% dei casi può rappresentare la prima manifestazione della sindrome. Il

feocromocitoma è in genere benigno, multicentrico e confinato alla ghiandola surrenalica (4). Dopo la rimozione di un feocromocitoma monolaterale, è possibile che entro 10 anni si sviluppi un feocromocitoma controlaterale. In tutte le MEN2, è importante escludere la presenza di feocromocitoma prima che il paziente venga sottoposto a qualsiasi intervento diagnostico invasivo o a chirurgia maggiore. L'età di screening per il feocromocitoma dipende dal tipo di mutazione del gene RET (tabella 3.1). Gli esami diagnostici consistono nel dosaggio delle metanefrine e normetanefrine plasmatiche oppure delle metanefrine e normetanefrine urinarie delle 24 ore. In caso di risultati positivi, è indicata l'esecuzione di esami di imaging con TC o RMN. L'iperparatiroidismo primario si può manifestare nel 30% delle MEN2A, con un'età media alla diagnosi di 33-38 anni, ma raramente è la prima manifestazione della sindrome (2). In genere ha una lenta progressione ed è indolente. La resezione chirurgica è indicata se il paziente sviluppa sintomi correlati all'ipercalcemia (4). Le caratteristiche cliniche e biochimiche non differiscono da quelle degli iperparatiroidismi sporadici. La misurazione del calcio ionizzato e dei livelli sierici di PTH una volta all'anno è parte integrante del follow-up dei soggetti con mutazione al codone 634.

L'amiloidosi lichenica cutanea si manifesta in circa il 35% dei pazienti con mutazione di RET al codone 634 e, nei giovani, può precedere l'insorgenza di MTC clinicamente evidente, rappresentando un segno precursore della sindrome (2-4).

La malattia di Hirschsprung è presente nel 7% dei pazienti con MEN2A portatori esclusivamente delle mutazioni RET nell'esone 10 (4).

L'FMTC può essere difficile da distinguere dalle altre forme di MEN2A poiché le manifestazioni del feocromocitoma e/o di iperparatiroidismo primario possono verificarsi successivamente. L'insorgenza dell'MTC nell'ambito dell'FMTC avviene in genere in età più avanzata rispetto alle altre forme di MEN2A e, in questa situazione, il tumore risulta meno aggressivo (4). Le mutazioni germinali associate all'FMTC sono state descritte lungo tutto il gene RET (6); la più frequente, almeno in Italia, è la mutazione al codone 804.

3.2 Neoplasia endocrina multipla di tipo 2B

La neoplasia endocrina multipla di tipo 2B (MEN2B) rappresenta il 5% di tutte le MEN2 ed è caratterizzata dall'associazione di feocromocitoma, ganglioneuromatosi, habitus marfanoide e anomalie scheletriche.

L'iperparatiroidismo non è quasi mai presente in questa sindrome. Il 95% delle MEN2B è causato da una mutazione nell'esone 16 del gene RET (M918T). Le caratteristiche dei pazienti portatori di questa mutazione sono riportate nella tabella 3.1. Circa il 75% dei casi MEN2B è apparentemente sporadico perché dovuto a mutazioni germinali de novo di RET, mentre il 25% dei casi insorgono in ambito di famiglie con storia passata o presente di MEN2 (4). L'insorgenza dell'MTC è più precoce rispetto alle forme associate alla MEN2A, con un'età media alla diagnosi di 14,2 anni, e spesso in stadio già avanzato. Le metastasi linfonodali e a distanza possono svilupparsi precocemente (4).

Il feocromocitoma è descritto in più del 50% dei pazienti affetti da questa sindrome, e in più della metà dei casi è multiplo e bilaterale. Ha le stesse caratteristiche di quello della MEN2A ma tende a manifestarsi più precocemente.

Sebbene la penetranza delle manifestazioni extra-endocrine nella MEN2B possa essere incompleta, tutti i pazienti presentano almeno una o più di tali manifestazioni (6).

La ganglioneuromatosi si manifesta nella maggior parte dei casi nella prima decade di vita ed include i neurinomi mucosi che si manifestano nella parte distale della lingua, l'ispessimento delle labbra e dell'intero tratto gastrointestinale, ed eventualmente del tratto urinario. I disordini gastrointestinali, inclusi i crampi intestinali, i sintomi ostruttivi e la diarrea, sono molto frequenti. L'ipertrofia dei nervi corneali è frequente ed è valutabile con un esame oftalmico con lampada a fessura (7). Caratteristica di questa malattia è il pianto del neonato senza lacrime che deve indurre, se riconosciuto, a suggerire la diagnosi da confermare biochimicamente e con il test genetico.

L'habitus marfanoide comprende estremità lunghe e sottili, un rapporto errato tra la parte superiore ed inferiore del corpo e l'iperplasia dei legamenti. Le anomalie ossee sono frequenti e includono alterazioni delle epifisi femorali, petto scavato ed una facies caratteristica. I disordini gastrointestinali e le anomalie del fenotipo spesso inducono ad una diagnosi di MEN2B già in età pediatrica. Purtroppo ancora oggi questi pazienti vengono diagnosticati troppo tardivamente (8).

Tabella 3.1: Caratteristiche cliniche delle MEN2 associate alle mutazioni germinali di RET più frequenti

	MUTAZIONE DI RET			MTC				
	Esone	Codone	Test genetico	Prevalenza	Età di insorgenza	Rischio di metastasi linfonodali	Età per la tiroidectomia profilattica	Screening con dosaggio di calcitonina
MEN2A	11	634	Dai 3 anni	83-100%	>16 mesi	>11 anni	In base alla calcitonina che risulterà elevata probabilmente a partire dai 5 anni	Dall'età di 1 anno, ogni 6/12 mesi
	10	609 611 618 620	Dai 5 anni	10-89%	>5 anni	>16 anni	In base alla calcitonina	Dall'età di 5 anni, ogni 6-12 mesi
	14	804	Dai 5 anni		>5 anni	>16 anni	In base alla calcitonina	Dall'età di 5 anni, ogni 12 mesi
MEN2B	16	918	Subito dopo la nascita	88-100%	>9 settimane	>2 anni	Appena possibile, ma entro 1 anno	

Tabella 3.2: Prevalenza di feocromocitoma in relazione alla mutazione di RET

	MUTAZIONE DI RET			FEOCROMOCITOMA		
	Esone	Codone	Test genetico	Prevalenza	Età di insorgenza	Screening
MEN2A	11	634	Dai 3 anni	50-90% (5 ^a -8 ^a decade)	>12 anni	>11 anni
	10	609 611 618 620	Dai 5 anni	5-33% (30-60 anni)	>19 anni	>16 anni
	14	804	Dai 5 anni	Simile alla popolazione generale	Variabile	Solo se sintomatico
MEN2B	16	918	Subito dopo la nascita	50% (30 anni)	>8 anni	>11 anni

Tabella 3.3: Prevalenza di iperplasia delle paratiroidi in relazione alla mutazione di RET

	MUTAZIONE DI RET			PTPH	
	Esone	Codone	Test genetico	Prevalenza	Screening
MEN2A	11	634	Dai 3 anni	14-80% (30-70 anni)	>11 anni
	10	609 611 618 620	Dai 5 anni	2-4% (40-60 anni)	>16 anni
	14	804	Dai 5 anni	Simile alla popolazione generale	Solo se sintomatico
MEN2B	16	918	Subito dopo la nascita	Assente	

Bibliografia

1. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol.* 2012; 30(2):134-41. doi: 10.1200/JCO.2011.35.5040.
2. Frank-Raue K, Raue F. Hereditary medullary thyroid cancer genotype-phenotype correlation. *Recent Results Cancer Res.* 2015; 204:139-56. doi: 10.1007/978-3-319-22542-5_6.
3. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(12):1856-83. doi: 10.1093/annonc/mdz400.
4. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015; 25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
5. Romei C, Ciampi R, Elisei R. A comprehensive overview of the role of the RET proto-oncogene in thyroid carcinoma. *Nat Rev Endocrinol.* 2016; 12(4):192-202. doi: 10.1038/nrendo.2016.11.
6. Castinetti F, Moley J, Mulligan L, et al. A comprehensive review on MEN2B. *Endocr Relat Cancer.* 2018; 25(2):T29-T39. doi: 10.1530/ERC-17-0209.
7. Smith VV, Eng C, Milla PJ. Intestinal ganglioneuromatosis and multiple endocrine neoplasia type 2B: implications for treatment. *Gut.* 1999; 45(1):143-6. doi: 10.1136/gut.45.1.143.
8. Elisei R, Matrone A, Valerio L, et al. Fifty years after the first description, MEN 2B syndrome diagnosis is still late: descriptions of two recent cases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019; 104(7):2520-6. doi: 10.1210/jc.2018-02102.

4. Ricerca di mutazioni del gene RET: utilità clinica

4.1 Mutazione germinale del gene RET

In tutti i pazienti con conferma istologica di MTC deve essere eseguita la ricerca di mutazioni germinali del gene RET: tra il 6 e l'8% dei soggetti con MTC senza storia di familiarità presentano una mutazione germinale e quindi ereditabile. Tale ricerca viene effettuata usualmente attraverso un prelievo ematico o in alternativa su striscio buccale, che è molto preferibile nei bambini. La presenza di mutazioni germinali del gene RET, trasmessa in modo autosomico dominante, è presente in quasi il 100% delle forme eredo-familiari, FMTC e MEN2. In caso di una positività per mutazione germinale di RET, l'analisi genetica deve essere proposta anche ai consanguinei di primo grado (genitori, fratelli/sorelle, figli). Nei soggetti che risulteranno positivi al test (i.e., gene carriers) devono essere eseguiti anche altri esami per escludere la presenza di patologie associate nel contesto di una MEN2 con una tempistica che deve tenere conto del tipo di mutazione (tabella 3.1). In base alle attuali evidenze, in presenza di una mutazione germinale di RET non è necessario procedere con la ricerca della mutazione somatica di RET sul tessuto tumorale (1).

4.2 Mutazione somatica del gene RET

La mutazione somatica del gene RET si ricerca a livello di tessuto tumorale e viene riscontrata nel 55-60% circa dei casi di MTC sporadico alla diagnosi, percentuale che aumenta fino all'80-85% se la ricerca viene fatta in un soggetto con malattia avanzata e/o metastatica (2). Le mutazioni somatiche a carico del gene RET possono coinvolgere tutto il gene, anche se quelle più frequenti sono a carico della porzione intracellulare del recettore. La mutazione somatica più frequente (40% dei casi) è la M918T, che è associata a caratteristiche clinico-patologiche di maggiore aggressività e prognosi peggiore. Altre mutazioni a carico di singoli aminoacidi sono riportate a livello di C611, C618, C620, C630, C634, E768, A883, S891. Sono state descritte, anche se molto raramente, alterazioni differenti come inserzioni e delezioni (3). È stato riportato anche un singolo caso di fusione del gene RET in un paziente con MTC. Le mutazioni puntiformi di RAS (HRAS e KRAS) possono essere identificate nei soggetti RET wild type (4). Le alterazioni del gene NF1 potrebbero avere un ruolo nei casi di MTC wild type per mutazioni di RET/RAS (5). La ricerca della mutazione somatica di RET è mandatoria per poter prescrivere i farmaci anti-RET in uso per l'MTC avanzato qualora la ricerca di mutazioni germinali sia risultata negativa o non informativa (6).

4.3 Diagnostica per la ricerca delle mutazioni di RET

Per quanto l'NGS DNA (e RNA) sia considerata la migliore metodica per la ricerca delle mutazioni di RET, è una tecnica costosa, non accessibile a tutti i centri e con tempi di diagnosi di circa 2 settimane. Le metodiche NGS hanno il vantaggio di poter analizzare porzioni estese del gene RET, inclusi gli esoni principalmente interessati dalle varianti mutazionali finora descritte (esoni 10, 11, 13, 14, 15, 16) o anche tutti i 21 esoni del gene RET, a seconda del pannello genico impiegato. La ricerca della mutazione puntiforme di RET può essere effettuata anche attraverso una metodica di PCR-sequenziamento classico, andando ad analizzare i codoni più frequentemente mutati (esoni 16, 11, 14, 10, 15 ecc.). Questa metodica è rapida e meno processiva, di più semplice esecuzione e consente di contenere i costi. Qualora l'analisi su questi esoni fosse negativa, si dovrà procedere con l'analisi NGS. In caso contrario, inoltre, le alterazioni somatiche dell'MTC sono mutuamente esclusive per cui una volta identificata una specifica alterazione non è necessario proseguire con la diagnostica. È opportuno lavorare su campioni tumorali adeguati, meglio non anteriori ai 3 anni, che presentino una frazione di cellule tumorali adeguata alla sensibilità analitica della metodica impiegata. È possibile effettuare le analisi mutazionali anche su preparati citologici. L'impiego della biopsia liquida è promettente ma ancora sperimentale, anche se in un lavoro recente in cui sono stati inclusi 32 pazienti con MTC, la percentuale di mutazioni somatiche di RET riscontrate con NGS su ctDNA è simile a quella identificata con la stessa metodica applicata su tessuto (66,7% vs 64,5%) (7).

Quesito 1. La ricerca di mutazioni somatiche di RET nel carcinoma midollare della tiroide è consigliata nella pratica clinica?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 4 voci bibliografiche (vedi Appendice). Una revisione sistematica della letteratura condotta nel 2019 ha esaminato l'impatto prognostico della mutazione di RET nei carcinomi midollari sporadici. In particolare, la revisione includeva 12 studi, prevalentemente retrospettivi, che investigavano le mutazioni somatiche di RET in relazione alla prognosi dei pazienti. È emerso che la mutazione più frequentemente riscontrata è la M918T; insieme alla A883F, è considerata predittiva di peggiore prognosi, essendo associata a una maggiore incidenza di metastasi linfonodali, multifocalità e persistenza di malattia rispetto ad altre mutazioni del gene RET o a campioni negativi all'analisi mutazionale (8).

In uno studio retrospettivo condotto su 181 MTC sporadici analizzati con tecniche di next-generation sequencing è stata dimostrata una frequenza delle mutazioni RET di oltre il 55%. I tumori RET mutati sono risultati statisticamente più aggressivi in termini di stadio, presenza di metastasi linfonodali e a distanza; inoltre, il gruppo di pazienti con mutazioni di RET, rispetto a quelli wild-type o con mutazioni nei geni RAS, mostrava un minore tasso di sopravvivenza (9).

Una metanalisi ha incluso 23 studi per un totale di 964 carcinomi midollari sporadici. Lo scopo era quello di valutare l'associazione delle alterazioni somatiche di RET con le caratteristiche clinico-patologiche dei tumori e con la prognosi dei pazienti. L'analisi è stata effettuata sia considerando solo la mutazione M918T, sia tutte le mutazioni di RET indipendentemente dalla variante. La presenza di mutazioni di RET era associata ad un'età più giovane alla diagnosi, alla presenza di caratteristiche aggressive quali stadio T avanzato (pT3/T4), metastasi linfonodali, metastasi a distanza. Inoltre, la presenza di mutazione era associata ad un maggiore rischio di recidiva o persistenza di malattia, e ad un maggior rischio di mortalità. I risultati ottenuti considerando tutte le varianti e la sola mutazione M918T erano sovrapponibili (10).

È stata eseguita una revisione retrospettiva di 651 casi collezionati fra il 2000 e il 2020 presso l'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana (Ospedale Cisanello). I pazienti sono stati classificati in base ai valori dei marcatori, CT e CEA, e delle immagini radiologiche ottenute alla prima rivalutazione postoperatoria come risposta eccellente (marcatori non dosabili e immagini negative), risposta biochimica incompleta (marcatori dosabili o dosabili dopo stimolo e immagini negative) e persistenza di malattia (immagini positive). Alla prima rivalutazione post-operatoria (mediana di 5 mesi dalla chirurgia), il 54,6% dei pazienti è stato classificato in risposta eccellente, il 25,7% in risposta biochimica incompleta, mentre nel 19,7% era presente malattia strutturale. In base a questi risultati, la ricerca della mutazione di RET viene proposta il prima possibile per tutti i pazienti con malattia strutturale (anche al momento della chirurgia). Invece per i pazienti in risposta biochimica incompleta la decisione su quando fare la ricerca somatica di RET è più complessa. Gli autori hanno identificato dei fattori di rischio, in presenza dei quali è suggerito richiedere la mutazione somatica di RET. In particolare, in presenza di una CT basale ≥ 50 pg/ml e di stadio I, II, III, la probabilità di avere una progressione strutturale è del 46,2%, mentre in caso di CT basale ≥ 150 pg/ml e stadio IV, la probabilità è $\geq 80\%$ (11).

Limiti: Il principale limite è dato dalla natura retrospettiva di tutti gli studi considerati.

Bilancio beneficio/danno: La ricerca di mutazioni somatiche di RET nei pazienti affetti da carcinoma midollare eleggibili al trattamento con inibitori superselettivi di RET è necessaria per l'accesso alla terapia qualora il test di RET a livello germinale sia negativo o non disponibile. Pertanto, l'utilità clinica del test molecolare in tale setting è indiscussa. Al di là dei fini terapeutici, la presenza di mutazione somatica a carico di RET, soprattutto la variante M918T, negli MTC sporadici rappresenta un fattore prognostico sfavorevole. Tuttavia, ulteriori studi dovrebbero chiarire se essa rappresenta un fattore prognostico indipendente vista l'associazione con uno stadio avanzato della malattia. Ciò nonostante, visto che l'età avanzata rappresenta un fattore prognostico negativo e che tali mutazioni sono riscontrate più frequentemente in pazienti giovani, queste potrebbero essere utili nella stratificazione prognostica dei pazienti più giovani. La ricerca della mutazione somatica di RET deve essere effettuata in tutti i pazienti con malattia strutturale e nei pazienti con risposta biochimica incompleta e fattori di rischio associati alla progressione.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Moderata	Il panel raccomanda di effettuare la ricerca delle mutazioni somatiche di RET in pazienti con MTC	Forte a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

*Si precisa che il quesito clinico non fa riferimento al ruolo predittivo di risposta agli inibitori superselettivi di RET, in cui la ricerca delle mutazioni di RET a livello del tessuto tumorale è necessaria per l'accesso al farmaco nei pazienti con MTC avanzato e metastatico in cui il test genetico sia negativo o non informativo.

Bibliografia

1. Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Ann Oncol.* 2021; 32(3):337-50. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.021.
2. Romei C, Tacito A, Molinaro E, et al. Clinical, pathological and genetic features of anaplastic and poorly differentiated thyroid cancer: A single institute experience. *Oncol Lett.* 2018; 15(6):9174-82. doi: 10.3892/ol.2018.8470.
3. Elisei R, Ciampi R, Matrone A, et al. Somatic RET indels in sporadic medullary thyroid cancer: prevalence and response to selpercatinib. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022; 107(8):2195-202. doi: 10.1210/clinem/dgac325.
4. Salvatore D, Santoro M, Schlumberger M, The importance of the RET gene in thyroid cancer and therapeutic implications. *Nat Rev Endocrinol.* 2021; 17(5):296-306.
5. Ciampi R, Ramone T, Romei C, et al. NF1 gene inactivation acts as tumor driver in RET/RAS negative medullary thyroid carcinomas. *Eur J Endocrinol.* 2023; 188(5):430-7. doi: 10.1093/ajendo/lvad051.

6. Belli C, Penault-Llorca F, Ladanyi M, et al. ESMO recommendations on the standard methods to detect RET fusions and mutations in daily practice and clinical research. *Ann Oncol.* 2021; 32(3):337-50. doi: 10.1016/j.annonc.2020.11.021.
7. Tarasova VD, Tsai J, Masannat J, et al. Characterization of the thyroid cancer genomic landscape by plasma-based circulating tumor DNA next-generation sequencing. *Thyroid.* 2024; 34(2):197-205.
8. Fussey JM, Vaidya B, Kim D, et al. The role of molecular genetics in the clinical management of sporadic medullary thyroid carcinoma: a systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019; 91(6):697-707.
9. Ciampi R, Romei C, Ramone T, et al. Genetic landscape of somatic mutations in a large cohort of sporadic medullary thyroid carcinomas studied by next-generation targeted sequencing. *iScience.* 2019; 20:324-36.
10. Vuong HG, Odate T, Ngo HTT, et al. Clinical significance of RET and RAS mutations in sporadic medullary thyroid carcinoma: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer.* 2018; 25(6):633-41.
11. Matrone A, Prete A, Gambale C, Elisei R. Timing and ideal patient for an appropriate search for somatic RET mutation in medullary thyroid cancer. *JCO Precis Oncol.* 2024; 8:e2400017.

5. Terapia iniziale

A differenza del carcinoma differenziato, tutti i pazienti con MTC sono candidati ad intervento chirurgico di tiroidectomia totale o near total + svuotamento del compartimento centrale (VI livello) del collo. Lo svuotamento sarà monolaterale o bilaterale in relazione alle dimensioni e alla sede del tumore primitivo. Non vi sono evidenze a favore di un intervento di emitiroidectomia né sono accettati protocolli di wait and see.

5.1 Paziente con tumore limitato alla tiroide senza linfonodi

Quesito 2. Nei pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide, l'emitiroidectomia rispetto alla tiroidectomia totale ha lo stesso outcome (PFS e OS)?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche (vedi Appendice). Uno studio retrospettivo ha incluso 94 pazienti, di cui 68 con MTC sporadico, trattati dal 1980 al 2000 presso un singolo centro (Kuma Hospital). L'analisi germinale di *RET* è stata effettuata in tutti i pazienti. Prima del 1996 tutti i pazienti con MTC sporadico venivano trattati con tiroidectomia totale, dissezione bilaterale del VI livello e dissezione laterocervicale modificata omolaterale e, dopo il 1996, con lobectomia + istmectomia in caso di lesione unifocale. Erano considerati criterio di esclusione per questo approccio le lesioni multifocali, il coinvolgimento dei linfonodi del collo e del mediastino, nonché la presenza di metastasi a distanza. Sono stati confrontati 15 pazienti trattati dopo il 1996 (gruppo prospettico) con 22 pazienti trattati prima (gruppo retrospettivo). Non è stata evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa fra i 2 gruppi in termini di età, stadio di T, di N ed estensione della dissezione linfonodale. L'analisi univariata ha evidenziato lo stadio avanzato di T, di N, la dissezione linfonodale e il coinvolgimento patologico dei linfonodi, come fattori negativamente correlati alla cura biochimica della malattia (1).

Limiti: È presente un rischio di selection bias e detection bias (serie di casi retrospettiva), inoltre, non è stato riportato il dato di calcitonina preoperatoria (detection bias).

Uno studio retrospettivo ha valutato 1686 pazienti trattati dal 2000 al 2018 provenienti dal registro di popolazione americano *Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER)*. Sono stati esclusi pazienti con lesioni maggiori di 4 cm, con localizzazioni linfonodali, con metastasi a distanza o con dati incompleti. Sono stati inclusi nello studio attraverso un propensity score matching 122 pazienti trattati con tiroidectomia totale

(TT) e 122 pazienti con emitiroidectomia (L). Nella revisione è stata inclusa anche una coorte retrospettiva di 326 pazienti cinesi provenienti da 3 ospedali di terzo livello, trattati dal 2010 al 2020. Sono stati applicati gli stessi criteri di esclusione della coorte del *SEER*, oltre ad escludere anche gli MTC ereditari. Nella coorte cinese, sono stati inclusi 29 pazienti trattati con TT e 18 pazienti trattati con L. I risultati in termini di PFS e OS dei due gruppi non sono paragonabili per diverso follow-up mediano, 85 mesi (IQR 37 e 131 mesi) e 105 mesi (IQR 57 e 161 mesi) nella coorte *SEER* nel gruppo trattato con TT e L, rispetto a 36 mesi (IQR 17 e 67 mesi) e 60 mesi (IQR 30 e 67 mesi) nella coorte di pazienti cinesi trattati con TT e L, rispettivamente. Dopo il propensity score matching, nella coorte *SEER* non si è osservata alcuna differenza a 10 anni né in termini di OS [85,2% (IC95% 77,9% e 92,4%) e 83,1% (IC95% 75,5% e 90,7%) per TT e L, rispettivamente, né in termini di disease specific survival (DSS) [100% e 96,8% per TT e L, rispettivamente (IC95% 93,1%-100,0%)]; non è stato riportato il dato di PFS e OS per la coorte cinese (2).

Limiti: Indirectness. Non sono stati riportati dati di OS e di PFS per la coorte cinese. Rischio di selection e detection bias (serie di casi retrospettiva); assenza del dato della calcitonina preoperatoria dei pazienti operati (detection bias).

Un altro studio retrospettivo ha rivisto 320 pazienti trattati dal 2011 al 2019 presso un singolo centro (Tianjin Medical University Cancer Hospital). Sono stati inclusi: i) pazienti con MTC unilaterale istologicamente diagnosticato, senza evidenza di lesioni bilaterali; ii) pazienti con MTC sporadico con analisi di RET germinale negativa o assenza di una storia familiare di MTC; iii) pazienti sottoposti a intervento chirurgico iniziale di linfadenectomia presso il centro coinvolto nello studio e iv) pazienti con margini di resezione patologicamente negativi (resezione R0). Sono stati esclusi: i) pazienti con una storia di tiroidectomia o altre neoplasie; ii) pazienti trattati con chemioterapia o radioterapia prima dell'intervento e iii) pazienti senza dati clinico-patologici e anamnestici disponibili. Sono stati analizzati 129 pazienti di cui 80 trattati con L e 49 con TT. L'ipocalcemia transitoria è risultata significativamente inferiore nel gruppo trattato con L ($p=0,012$). Ottanta pazienti su 129 hanno avuto una cura biochimica della malattia, di cui 30 curati con TT e 50 con L. I valori di calcitonina preoperatoria >10 ng/l e il pTNM sono risultati negativamente correlati con la cura biochimica di malattia (OR 4,862 [IC95% 1,193-19,817; $p=0,027$]; OR 4,558 [IC95% 1,031-20,413; $p=0,045$]). Gli altri

parametri come la multifocalità, lo stadio chirurgico di T, la presenza di metastasi linfonodali al compartimento centrale o laterale, la dissezione del collo laterale non hanno influenzato la cura biochimica di malattia (3).

Limiti: Rischio di selection e detection bias (serie di casi retrospettiva). Inoltre, la condizione ereditaria e sporadica è stata identificata solo indagando la familiarità senza effettuare il test di RET.

Bilancio beneficio/danno: Nei pazienti affetti da MTC sporadico, monolaterale, in assenza di malattia strutturale al di fuori della tiroide, potrebbe essere preso in considerazione l'intervento di emitiroidectomia + istmectomia con dissezione del VI livello; non ci sono studi prospettici che confermano l'equivalenza dei due approcci in termini di PFS e OS.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Bassa	Il panel suggerisce di sottoporre a emitiroidectomia, in alternativa alla tiroidectomia totale, i pazienti con MTC sporadico, unifocale, con assenza di malattia strutturale al di fuori della tiroide (1-3)	Condizionata a favore
COI: nessun conflitto dichiarato		

Bibliografia

1. Miyauchi A, Matsuzuka F, Hirai K, et al. Unilateral surgery supported by germline RET oncogene mutation analysis in patients with sporadic medullary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2000; 24(11):1367-72.
2. Liang W, Shi J, Zhang H, et al. Total thyroidectomy vs thyroid lobectomy for localized medullary thyroid cancer in adults: a propensity-matched survival analysis. *Surgery.* 2022; 172(5):1385-91.
3. Zhang J, Gu P, Huang D, et al. Surgical selection and prognostic analysis in patients with unilateral sporadic medullary thyroid carcinoma. *Langenbeck Arch Surg.* 2022; 407(7):3013-23.

Quesito 3. Nei pazienti senza evidenza radiologica preoperatoria di metastasi linfonodali del collo (cN0), è indicata la rimozione profilattica dei linfonodi laterocervicali?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche (vedi Appendice).

Uno studio retrospettivo di coorte del 2019 su 94 pazienti con carcinoma midollare della tiroide trattati in Norvegia tra il 2003 ed il 2016 ha concluso che la CT basale non può essere predittiva della necessità della dissezione linfonodale laterocervicale profilattica (1). Ai livelli di calcitonina ≤ 500 , 501-1000 e >1000 pmol/l, sono stati repertati linfonodi metastatici laterocervicali nel 16%, 50% e 71% dei pazienti, rispettivamente. Nell'analisi multivariata, sono stati correlati la cura biochimica nel postoperatorio e i livelli preoperatori di calcitonina (variabili dipendenti) alle metastasi nei linfonodi del collo laterale, al diametro del tumore e

all'estensione extratiroidea. L'assenza di metastasi ai linfonodi del collo è risultata l'unica variabile predittiva indipendente correlata alla cura biochimica (OR 17,9; IC95% 1,33-241,4), pertanto i livelli preoperatori di calcitonina non sono un marcatore predittivo per lo svuotamento profilattico del collo laterale.

Limiti: Rischio di selection e detection bias (serie di casi retrospettiva), registrazione incompleta di alcuni dati e assenza del dato della calcitonina preoperatoria nel 28% dei pazienti operati (per cui questi pazienti sono stati esclusi dall'analisi) (attrition bias) e imprecisione dei risultati dovuta ad ampi intervalli di confidenza.

Nello studio di Oh et al. del 2018 (2) su 73 pazienti con carcinoma midollare della tiroide divisi in due gruppi, 26 con metastasi linfonodali al momento del primo intervento e 47 senza metastasi linfonodali né recidiva di malattia, il livello sierico preoperatorio di calcitonina >65 pg/ml si è associato alla presenza di metastasi laterocervicali ($p < 0,001$). Gli autori concludono che i carcinomi midollari della tiroide con alti livelli di calcitonina preoperatoria (>65 pg/ml), dimensioni $>1,5$ cm, forma irregolare, margini spiculati e localizzazione sottocapsulare all'ecografia cervicale sono a più alto rischio per metastasi laterocervicali. I pazienti con meno di due fattori predittivi secondo gli autori possono essere trattati senza dissezione laterocervicale profilattica.

Limiti: Rischio di selection e detection bias (serie comparativa di casi non randomizzata).

Nello studio di Spanheimer et al. del 2021 (3) sono stati esaminati retrospettivamente 316 pazienti sottoposti a tiroidectomia dal 1986 al 2017 per carcinoma midollare della tiroide. Per valutare l'effetto della linfadenectomia laterocervicale profilattica sono stati analizzati 89 pazienti senza interessamento linfonodale noto al momento dell'intervento e con calcitonina preoperatoria >200 pg/ml. Di questi pazienti, 45 sono stati sottoposti a linfadenectomia laterocervicale omolaterale (LND) e 44 no. Non sono emerse differenze statisticamente significative a 10 anni nell'incidenza cumulativa di recidiva a livello cervicale (20,9% LND vs 30,4% no LND), nell'incidenza cumulativa di recidiva a distanza (18,3% vs 18,4%), nella sopravvivenza specifica per la malattia (86% vs 93%) e nella sopravvivenza globale (82% vs 90%).

Limiti: Rischio di selection e detection bias (serie retrospettiva non randomizzata), lungo periodo di arruolamento dei pazienti (30 anni, nel corso dei quali è stata sviluppata una terapia sistemica efficace e ci sono state variazioni negli esami di laboratorio e di imaging preoperatori) (indirectness), analisi eseguita su un sottogruppo limitato di pazienti (imprecisione).

Bilancio beneficio/danno: Lo svuotamento laterocervicale profilattico nei pazienti affetti da carcinoma

midollare della tiroide, in assenza di malattia strutturale al di fuori della tiroide e con livelli preoperatori di calcitonina >200 pg/ml, non è associato a un miglioramento della sopravvivenza.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Il panel suggerisce di non effettuare la dissezione profilattica dei compartimenti linfonodali laterocervicali, in assenza di evidenza radiologica preoperatoria di metastasi linfonodali del collo (1-3)	Condizionata a sfavore
Conflitto di interessi: nessuno		

Bibliografia

1. Opsahl EM, Akslen LA, Schlichting E, et al. The role of calcitonin in predicting the extent of surgery in medullary thyroid carcinoma: a nationwide population-based study in Norway. *Eur Thyroid J.* 2019; 8(3):159-66. doi: 10.1159/000499018. Epub 2019 Apr 29.
2. Oh HS, Kwon H, Song E, et al. Preoperative clinical and sonographic predictors for lateral cervical lymph node metastases in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2018; 28(3):362-8. doi 10.1089/thy.2017.0514. Epub 2018 Feb 15.
3. Spanheimer PM, Ganly I, Chou JF, et al. Prophylactic lateral neck dissection for medullary thyroid carcinoma is not associated with improved survival. *Ann Surg Oncol.* 2021; 28(11):6572-9. doi: 10.1245/s10434-021-09683-8. Epub 2021 Mar 21.

5.2 Paziente con tumore alla tiroide e coinvolgimento dei linfonodi locoregionali

Nei pazienti con metastasi laterocervicali conclamate (cN1), va sempre eseguito lo svuotamento laterocervicale (livelli II-V) in associazione al VI livello. Se l'imaging preoperatorio è positivo solo nel collo omolaterale, si può considerare di operare anche il collo controlaterale se i livelli di CT sono >200 pg/ml (4).

Nei pazienti con malattia locoregionale avanzata con o senza metastasi a distanza, la terapia chirurgica va personalizzata sul singolo paziente, estendendo la resezione agli organi interessati (esofago, laringe) solo dopo aver valutato le aspettative di vita, anche in relazione all'interessamento di altri organi vitali e alle comorbidità, cercando di preservare il più possibile la fonazione e la deglutizione. In questi casi potrebbe essere indicato un debulking chirurgico (non una chirurgia estesa). In questi pazienti, per il controllo locoregionale di malattia, si possono prendere in considerazione anche altre terapie, come la radioterapia a fasci esterni o una terapia sistemica (4).

La radioterapia a fasci esterni (RT) postoperatoria può essere proposta ai pazienti con potenziale alto rischio

di recidiva, nei casi con un residuo micro/macroscopico di malattia, estensione extratiroidea, metastasi linfonodali massive o con rottura capsulare oppure in caso di estensione mediastinica. Non vi sono studi clinici prospettici randomizzati che abbiano accertato l'efficacia della RT postoperatoria (vedi Quesito PICO). La RT sembra avere un impatto positivo solo sul controllo locoregionale di malattia ma non sulla sopravvivenza. Il controllo locoregionale rappresenta però un importante traguardo clinico in quanto una progressione/recidiva locale potrebbe determinare un significativo peggioramento della qualità di vita e mettere a rischio la sopravvivenza. I potenziali benefici della RT dovrebbero essere sempre valutati alla luce della possibile tossicità acuta e cronica. È noto, per i tumori del distretto cervico-facciale, che la RT dopo una chirurgia sul collo può avere un impatto in termini di tossicità tardiva seria (40%) e di morbidità permanente (come ad esempio la disfagia) superiore rispetto alla sola RT (5). Non sono disponibili dati per i pazienti affetti da MTC trattati con entrambe le modalità perché i numeri sono ridotti; occorre tuttavia tenerne conto nella scelta del programma di cura, in quanto spesso i pazienti sono giovani e potenzialmente possono avere anche un'aspettativa di vita prolungata.

Il range di dose nel trattamento postoperatorio varia dai 45 ai 70 Gy, dal trattamento profilattico al residuo macroscopico di malattia, erogati a frazionamento convenzionale (1,8-2 Gy/die, 5 frazioni a settimana, 1 frazione/die). Comunque, dosi superiori a 60 Gy sono associate a miglior controllo locale (6). L'estensione dei volumi di trattamento è controversa. La pratica clinica del Princess Margaret Hospital è quella di irradiare il letto chirurgico di T ed i linfonodi immediatamente limitrofi (linfonodi giugulari e cervicali posteriori dall'osso ioide all'arco aortico, quindi i linfonodi di III, IV e VI livello e parte di quelli del V livello) (7). Volumi più estesi sono utilizzati da numerosi centri tra cui il Memorial Sloan-Kettering Center e l'MD Anderson Cancer Center (4, 8-11). Da un punto di vista tecnico, per la radioterapia è raccomandata la tecnica IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy) per la miglior distribuzione di dose e la minore tossicità (10-11).

Un paziente con un livello di CT <10 pg/ml nel postoperatorio è definito guarito da un punto di vista biochimico ed ha una sopravvivenza attesa del 97,7% a 10 anni (4, 12-13).

Quesito 4. Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per MTC, la radioterapia postoperatoria è raccomandabile rispetto alla sola chirurgia in termini di controllo locale e di sopravvivenza?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 5 voci bibliografiche (vedi Appendice). Recentemente è stato pubblicato uno studio retrospettivo di Ow et al. che confronta la sopravvivenza di pazienti affetti da MTC della tiroide trattati con sola chirurgia versus chirurgia e radioterapia adiuvante (14). Sono stati inclusi 1370 pazienti con diagnosi fra il 2008 ed il 2016, stadio III/IV, malattia linfonodale, assenza di metastasi a distanza. L'81% dei pazienti ha ricevuto chirurgia e il 19% chirurgia più radioterapia. I pazienti trattati con chirurgia più radioterapia tendevano ad essere più anziani, di sesso maschile, con margini positivi, estensione extratiroidea, T più elevati, maggior numero di linfonodi positivi e stadio IV. L'HR per la mortalità nel gruppo trattato con chirurgia più radioterapia è stato 1,784 (IC95% 1,313-2,43) dopo correzione per variabili confondenti. L'analisi di Kaplan-Meier e il log rang test sono stati usati per valutare e confrontare la sopravvivenza globale. Il modello di Cox ed il propensity matching sono stati usati per aggiustare i bias di selezione.

Lo studio di Groen et al. (15) valuta retrospettivamente 297 pazienti con MTC consecutivi trattati in due centri con sola chirurgia (251) o con radioterapia postoperatoria (46). L'incidenza delle recidive locoregionali a 10 anni è stata del 30,2% (IC95% 22,8-37,9%) dei pazienti trattati con sola chirurgia e del 16,9% (IC95% 7,1-30,2%) dei pazienti trattati con radioterapia postoperatoria (HR 0,559; IC95% 0,316-0,991). L'incidenza delle metastasi è stata del 24,9% (IC95% 18,0-32,4%) nei pazienti trattati con sola chirurgia e del 55,2% (IC95% 32,3-66,6%) nei pazienti trattati con radioterapia postoperatoria (HR 2,216; IC95% 1,431-3,435). La coorte trattata con radioterapia postoperatoria presentava una percentuale significativamente maggiore di pazienti con caratteristiche ad alto rischio: malattia T4, N1, linfonodi con estensione extracapsulare e malattia residua. Le notevoli differenze fra le due coorti non hanno permesso un'analisi *propensity score matched*. Lo studio non valuta l'insorgenza di effetti collaterali (15).

Nello studio di Kukulska et al. è stata condotta un'analisi retrospettiva su 224 pazienti con MTC dei quali 122 sono stati trattati con sola chirurgia e 102 con radioterapia adiuvante. Non sono state rilevate differenze significative nelle recidive locali fra le due coorti. Anche l'analisi del sottogruppo di 43 pazienti ad alto rischio (R1 o R2, T4, linfonodi con estensione extracapsulare) non ha mostrato differenze significative in termini di controllo locale (RR=2,5; IC95% 0,33-19,38), mentre il rischio di recidiva linfonodale è risultato

significativamente inferiore nei pazienti ad alto rischio trattati con radioterapia (RR=0,25; IC95% 0,09-0,74). L'analisi dei 159 pazienti N1 alla diagnosi ha mostrato che gli N1 con caratteristiche ad alto rischio presentavano un rischio significativamente inferiore di recidiva linfonodale dopo trattamento radiante adiuvante (RR= 0,21; IC95% 0,07-0,61). Non sono state osservate, invece, differenze significative nel rischio di recidiva a livello del letto tumorale. Lo studio non valuta l'insorgenza di effetti collaterali (16).

Rowell ha condotto una revisione (6) con l'obiettivo di chiarire il ruolo della radioterapia nel trattamento del MTC. Sono stati inclusi 27 studi non randomizzati pubblicati fino al 2018. Sono state valutate: sopravvivenza globale, incidenza di recidive locoregionali, sopravvivenza libera da recidive locoregionali. In 4 studi di coorte la radioterapia non ha mostrato effetto sulla sopravvivenza (HR 1,35; IC95% 0,57-3,37). In uno studio prospettico e 22 retrospettivi la radioterapia non ha mostrato effetto sulla sopravvivenza ma riduzione del 38% del rischio di recidiva locoregionale (IC95% 25-60%, metanalisi di 4 studi), soprattutto nei pazienti con coinvolgimento linfonodale, estensione extratiroidea o malattia residua. I dati pubblicati supportano la prescrizione di dosi di almeno 60 Gy ed un intervallo fra la chirurgia e la radioterapia di almeno 2 mesi. Le tossicità acute rilevate sono state difficoltà alla masticazione, xerostomia e reazioni cutanee; le tossicità tardive sono state infrequenti e rappresentate da xerostomia.

Uno studio retrospettivo (17) monoistituzionale di Maniakas et al. ha considerato tutti i pazienti con diagnosi di MTC, in totale 346, trattati con chirurgia dal 1993 al 2019. Di questi, 49 pazienti hanno ricevuto RT postoperatoria secondo indicazione definita come “scarsa”, “moderata” o “elevata” in base a parametri come dimensione della neoplasia, malattia linfonodale estesa, estensione extratiroidea, estensione extranodale centrale o laterocervicale con interessamento muscolare e/o con infiltrazione di nervo laringeo, esofago, trachea, laringe, vena giugulare, nervi cranici, fascia prevertebrale, vena anonima. Non sono indicate né la metodica utilizzata né la dose.

L'utilizzo di RT postoperatoria è associato a minor significativa sopravvivenza a 1 anno (97 vs 92%), a 5 anni (83 vs 70%) e a 10 anni (72 vs 33%) con un HR aggiustato di 2 (IC95% 1,3-3,3) in base a età, sesso e stadio. Anche la progressione di malattia è significativamente superiore in soggetti che hanno ricevuto RT: 41 vs 21%; $p=0,002$. Non c'è nemmeno beneficio in termini di controllo locoregionale di malattia, con progressione di malattia in siti specifici pari a 55 vs 64%.

Gli autori concludono che la RT postoperatoria non è associata a miglior controllo locoregionale, progressione di malattia o sopravvivenza e questo potrebbe essere legato al fatto che il gruppo che ha ricevuto RT è un gruppo selezionato con malattia biologicamente più aggressiva con prognosi peggiore.

Limiti: Tutti gli studi citati sono gravati da limitazioni inerenti al disegno retrospettivo: elevato rischio di selection, detection e performance bias. Spesso è inoltre presente una rilevante imprecisione delle stime, con IC95% compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto.

Bilancio beneficio/danno: In definitiva la radioterapia adiuvante è risultata associata ad un rischio inferiore di recidiva linfonodale solo nei pazienti ad alto rischio, in particolare quelli con metastasi linfonodali alla diagnosi. Il trattamento con chirurgia e radioterapia è associato a una mortalità significativamente maggiore nei pazienti al III e IV stadio con linfonodi positivi. Infine, la radioterapia postoperatoria permette un buon controllo locoregionale nei pazienti ad alto rischio.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Il panel suggerisce di sottoporre a radioterapia postoperatoria i pazienti sottoposti ad intervento chirurgico, ad alto rischio di recidiva locoregionale (coinvolgimento linfonodale, estensione extracapsulare, estensione extratiroidea e residuo microscopico o macroscopico) (6, 14-17)	Condizionata a favore
Conflitto di interessi: nessuno		

Bibliografia relativa al quesito 4

- Ow TJ, Mehta V, Kim S, Vakil M, Friedmann P. Evaluation of survival and postoperative radiation among patients with advanced medullary thyroid carcinoma: an analysis of the National Cancer Database. Ann Surg Oncol. 2022; 29(4):2582-91.
- Groen AH, Beckham TH, Links TP, et al. Outcomes of surgery and postoperative radiation therapy in managing medullary thyroid carcinoma [published online ahead of print, 2019 Nov 16]. J Surg Oncol. 2020; 121(2):234-43.
- Kukulska A, Krajewska J, Kolosza Z, et al. The role of postoperative adjuvant radiotherapy in the local control in medullary thyroid carcinoma. Endocr Connect. 2019; 9(1):1-8.
- Rowell NP. The role of external beam radiotherapy in the management of medullary carcinoma of the thyroid: a systematic review. Radiother Oncol. 2019; 136:113-20.
- Maniakas A, Sullivan A, Mimi IH, et al. Decreasing utilization for postoperative radiation therapy in locoregionally advanced medullary thyroid cancer. Head&Neck. 2024; 46(2):328-35.

5.3 Ormonoterapia

Indicazioni di buona pratica clinica

Il dosaggio del TSH deve essere effettuato a distanza di 4-6 settimane dall'intervento di tiroidectomia al fine di correggere l'ipotiroidismo post-chirurgico. La terapia ormonale, da iniziare subito dopo la tiroidectomia totale, deve essere effettuata con L-tiroxina (da assumere alla mattina a digiuno) a dosaggio sostitutivo e non soppressivo, mantenendo i valori di TSH nei range normali. È utile monitorare anche i valori di calcio (4).

5.4 Radioterapia metabolica con iodio 131

Indicazioni di buona pratica clinica

La terapia con iodio 131 non è indicata nei pazienti affetti da carcinoma midollare né a scopo adiuvante né terapeutico (18).

Bibliografia

1. Opsahl EM, Akslen LA, Schlichting E, et al. The role of calcitonin in predicting the extent of surgery in medullary thyroid carcinoma: a nationwide population-based study in Norway. *Eur Thyroid J*. 2019; 8(3):159-66. doi: 10.1159/000499018.
2. Oh HS, Kwon H, Song E, et al. Preoperative clinical and sonographic predictors for lateral cervical lymph node metastases in sporadic medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2018; 28(3):362-8. doi: 10.1089/thy.2017.0514.
3. Spanheimer PM, Ganly I, Chou JF, et al. Prophylactic lateral neck dissection for medullary thyroid carcinoma is not associated with improved survival. *Ann Surg Oncol*. 2021; 28(11):6572-9. doi: 10.1245/s10434-021-09683-8.
4. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015; 25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
5. Machtay M, Moughan J, Trotti A, et al. Factors associated with severe late toxicity after concurrent chemoradiation for locally advanced head and neck cancer: an RTOG analysis. *J Clin Oncol*. 2008; 26(21):3582-9. doi: 10.1200/JCO.2007.14.8841.
6. Rowell NP. The role of external beam radiotherapy in the management of medullary carcinoma of the thyroid: A systematic review. *Radiother Oncol*. 2019; 136:113-20. doi: 10.1016/j.radonc.2019.03.033.
7. Brierley JD, Tsang RW. External radiation therapy in the treatment of thyroid malignancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1996; 25(1):141-57. doi: 10.1016/s0889-8529(05)70316-9.
8. Azrif M, Slevin NJ, Sykes AJ, et al. Patterns of relapse following radiotherapy for differentiated thyroid cancer: implication for target volume delineation. *Radiother Oncol*. 2008; 89(1):105-13. doi: 10.1016/j.radonc.2008.05.023.
9. Kim TH, Chung KW, Lee YJ, et al. The effect of external beam radiotherapy volume on locoregional control in patients with locoregionally advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer. *Radiat Oncol*. 2010; 5:69. doi: 10.1186/1748-717X-5-69.
10. Schwartz DL, Lobo MJ, Ang KK, et al. Postoperative external beam radiotherapy for differentiated thyroid cancer: outcomes and morbidity with conformal treatment. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 74(4):1083-91. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.09.023.
11. Terezakis SA, Lee KS, Ghossein RA, et al. Role of external beam radiotherapy in patients with advanced or recurrent nonanaplastic thyroid cancer: Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2009; 73(3):795-801. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.05.012.

12. Modigliani E, Cohen R, Campos JM, et al. Prognostic factors for survival and for biochemical cure in medullary thyroid carcinoma: results in 899 patients. The GETC Study Group. Groupe d'étude des tumeurs à calcitonine. Clin Endocrinol (Oxf). 1998; 48(3):265-73. doi: 10.1046/j.1365-2265.1998.00392.x.
13. Weber T, Klar E. Minimal residual disease in thyroid carcinoma. Sem Surg Oncol. 2001; 20(4):272-7.
14. Ow TJ, Mehta V, Kim S, et al. Evaluation of survival and postoperative radiation among patients with advanced medullary thyroid carcinoma: an analysis of the National Cancer Database. Ann Surg Oncol. 2022; 29(4):2582-91. doi: 10.1245/s10434-021-11158-9.
15. Groen AH, Beckham TH, Links TP, et al. Outcomes of surgery and postoperative radiation therapy in managing medullary thyroid carcinoma. J Surg Oncol. 2020; 121(2):234-43. doi: 10.1002/jso.25761.
16. Kukulska A, Krajewska J, Kolosza Z, et al. The role of postoperative adjuvant radiotherapy in the local control in medullary thyroid carcinoma. Endocr Connect. 2019; 9(1):1-8. doi: 10.1530/EC-19-0387.
17. Maniakas A, Sullivan A, Mimi IH, et al. Decreasing utilization for postoperative radiation therapy in locoregionall advanced medullary thyroid cancer. Head&Neck 2024; 46(2):328-35. doi: 10.1002/hed.27584.
18. Mangoni M, Gobitti C, Autorino R, et al. External beam radiotherapy in thyroid carcinoma: clinical review and recommendations of the AIRO "Radioterapia Metabolica" Group. Tumori. 2017; 103(2):114-23. doi: 10.5301/tj.5000532.

6. Paziente con persistenza o recidiva locoregionale di malattia

Il trattamento chirurgico delle recidive locoregionali è finalizzato, ove possibile, alla rimozione completa della malattia.

Se la malattia è resecabile è consigliabile rimuoverla avvalendosi di ausili diagnostici preoperatori utili all'individuazione del tessuto patologico stesso, in considerazione del fatto che questo generalmente si trova in tessuto pretrattato cicatriziale e quindi può essere difficilmente individuabile. Da alcuni anni viene proposta una tecnica chirurgica eco-guidata con l'ausilio di un colorante vitale (blu di metilene). Questa tecnica mini-invasiva consente di individuare ecograficamente le recidive e di metterle in evidenza nel campo operatorio attraverso la loro colorazione e la loro asportazione in maniera super-selettiva (USDAS: ultrasound-dye assisted surgery) (1-2).

La probabilità di ottenere una cura biochimica della malattia è in relazione ai livelli di CT sierica e al numero di linfonodi metastatici prelevati in occasione della prima chirurgia: 44% in assenza di LN prelevati; 18% con 1-5 LN rimossi; 5% nel caso di >5 LN operati (3).

I pazienti con persistenza di malattia LN dopo la chirurgia iniziale dovrebbero essere rioperati se i valori basali di CT fossero <1000 pg/ml e il numero di LN rimossi nella prima chirurgia fosse <5 (4).

Un re-intervento non è scevro da complicanze, in particolare un re-intervento sul collo può mettere a maggior rischio strutture anatomiche quali il nervo laringeo inferiore, le paratiroidi, il nervo spinale.

In una revisione retrospettiva di 148 pazienti affetti da MTC e operati presso un singolo centro dal 1992 al 2006, 93 pazienti sono stati ri-operati per persistenza o recidiva di malattia. Le complicanze sono state rare: lesioni a carico del dotto toracico nel 5,38% dei casi, lesioni del nervo ricorrente nel 2,15% dei casi e ipoparatiroidismo nel 3,22% dei casi. Con i limiti legati ad una casistica retrospettiva, raccolta in unico centro nel corso di anni, gli autori concludevano che più di un terzo di questi pazienti otteneva un controllo prolungato di malattia e che la bassa incidenza di complicanze era legata all'esperienza dei chirurghi (5). Secondo i dati di un'altra revisione retrospettiva di 784 pazienti con MTC operati in un singolo centro fra il 1994 e il 2011, di cui 334 ri-operati per persistenza o recidiva, la dissezione linfonodale completa dopo un primo intervento incompleto permette una cura biochimica in un sottogruppo limitato di pazienti. Nel caso di livelli di CT preoperatori uguali o inferiori a 1000 pg/ml e con un numero di LN escissi nella prima chirurgia ≤ 5 , vi è una

possibilità di cura biochimica nel 44% e nel 18% dei pazienti (con 0 e con 1-5 LN escissi nella prima chirurgia, rispettivamente). Le complicanze registrate sono state ipoparatiroidismo nel 10,3-12,4% dei casi e paralisi del nervo ricorrente nel 2,4-10,3% dei casi. La probabilità di complicanze a livello del ricorrente aumenta in modo significativo con il numero dei LN precedentemente escissi (zero, 1-5, >5) (6).

Il ruolo della RT è stato a lungo discusso e valutato nei casi di persistenza e recidiva locoregionale e nella malattia ad alto rischio. La radioterapia può essere indicata in caso di recidiva locale quando la malattia non è più resecabile oppure, più raramente, dopo l'asportazione chirurgica della recidiva (7).

I volumi e le dosi generalmente prescritti sono: a) aree a basso rischio con inclusione dei linfonodi paratracheali superiori ed inferiori, dei linfonodi cervicali di livello II-V e dei linfonodi mediastinici di livello VIIA: 54 Gy; b) aree ad alto rischio con inclusione del letto operatorio, linfonodi del comparto centrale (livello VI): 60 Gy; c) margini close o microscopicamente positivi: 66 Gy; d) aree di malattia: 70 Gy (8-9).

Bibliografia

1. Giugliano G, De Fiori E, Proh M, et al. Ultrasound dye-assisted surgery (USDAS): a promising diagnostic and therapeutic tool for the treatment of cancer recurrences in the neck. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2011; 31(4):222-7.
2. Sippel RS, Chen H. Controversies in the surgical management of newly diagnosed and recurrent/residual thyroid cancer. *Thyroid.* 2009; 19(12):1373-80. doi: 10.1089/thy.2009.1606.
3. Wells SA Jr, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2015; 25(6):567-610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
4. Scollo C, Baudin E, Travagli JP, et al. Rationale for central and bilateral lymph node dissection in sporadic and hereditary medullary thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(5):2070-5. doi: 10.1210/jc.2002-021713.
5. Fialkowski E, DeBenedetti M, Moley J. Long-term outcome of reoperations for medullary thyroid carcinoma. *World J Surg.* 2008; 32(5):754-65. doi: 10.1007/s00268-007-9317-7.
6. Machens A, Dralle H. Benefit-risk balance of reoperation for persistent medullary thyroid cancer. *Ann Surg.* 2013; 257(4):751-7. doi: 10.1097/SLA.0b013e31826bc239.
7. Mangoni M, Gobitti C, Autorino R, et al. External beam radiotherapy in thyroid carcinoma: clinical review and recommendations of the AIRO "Radioterapia Metabolica" Group. *Tumori.* 2017; 103(2):114-123. doi: 10.5301/tj.5000532.
8. Groen AH, Beckham TH, Links TP, et al. Outcomes of surgery and postoperative radiation therapy in managing medullary thyroid carcinoma. *J Surg Oncol.* 2020; 121(2):234-43. doi: 10.1002/jso.25761.
9. Rowell NP. The role of external beam radiotherapy in the management of medullary carcinoma of the thyroid: a systematic review. *Radiother Oncol.* 2019; 136:113-20. doi: 10.1016/j.radonc.2019.03.033.

7. Paziente con malattia metastatica

Non tutti i pazienti con recidiva locoregionale (non suscettibile di recupero chirurgico) e/o malattia metastatica meritano un trattamento sistemico. I trattamenti locoregionali possono essere presi in considerazione per controllare la malattia, i sintomi e differire l'avvio della terapia sistemica.

7.1 Metastasi ossee

La prevalenza di metastasi ossee nei pazienti con malattia avanzata ha un ampio range 19-40%. In genere sono lesioni multifocali, addensanti, dove rachide (92%) e pelvi (69%) sono le sedi anatomiche più interessate. Gli eventi avversi correlati alla malattia ossea sono più frequenti nei soggetti con >10 lesioni (OR 2,4; $p=0,007$). Non si conosce l'impatto dell'uso dei bifosfonati rispetto alla riduzione di eventi avversi correlati alla malattia ossea. Quando non sono possibili la chirurgia o la RT, i pazienti con metastasi ossee in atto o a rischio di compressione midollare o di frattura possono essere gestiti con terapie locali termiche (radiofrequenza, laser o crioterapia), con vertebroplastica e con embolizzazione selettiva. In casi selezionati con lesioni grandi (>3 cm) sono possibili combinazioni tra due di esse (radiofrequenza seguita da cementoplastica, radiofrequenza o laser seguite da embolizzazione selettiva o viceversa) (1-6).

7.2 Metastasi polmonari e mediastiniche

Le metastasi polmonari sono frequentemente multiple e di varia grandezza e spesso associate a metastasi linfonodali mediastiniche. Mutuando l'esperienza derivante da altri tipi di tumori (ad es. colon-retto, rene, sarcomi, ecc.), una terapia termica può essere una possibile opzione in caso di lesioni polmonari in numero limitato (<3) e di dimensioni non maggiori di 3 cm. Eccezionalmente in quelle mediastiniche, anche se di piccolo volume, è possibile un approccio percutaneo. In caso di invasione delle vie aeree si possono usare la terapia laser o la terapia fotodinamica in alternativa al posizionamento di uno stent (7-9). La radioterapia stereotassica può essere presa in considerazione come opzione terapeutica (10).

7.3 Metastasi epatiche

Le metastasi epatiche sono presenti in circa il 45% dei soggetti con malattia avanzata. In caso di metastasi epatiche con evidenza radiologica di progressione di malattia o sintomatiche (diarrea, dolore) vi è

un'indicazione ad avviare un trattamento. Se il fegato fosse l'unica sede di malattia oppure in presenza di un basso carico di malattia a livello degli altri organi, si può valutare un trattamento locoregionale in alternativa all'impiego di un trattamento sistemico.

Quando le lesioni secondarie epatiche sono multiple e variamente disseminate nel parenchima epatico sono suscettibili di trattamento con tecniche percutanee di chemio-embolizzazione con più sessioni di trattamento e secondo cicli ripetuti nel tempo (11). I migliori risultati si ottengono quando la disseminazione metastatica coinvolge meno del 30% del parenchima epatico e le singole lesioni non sono più grandi di 3 cm (11). È possibile ottenere una buona risposta radiologica parziale e una stabilizzazione in circa la metà dei casi con discreto miglioramento della sintomatologia. La manovra potrà essere ripetuta in caso di progressione di malattia. Talora, con ripetute sessioni di chemio-embolizzazione non è stata osservata una risposta radiologica significativa ma solo una discreta risposta sintomatica (12). In caso di metastasi epatiche con dimensioni superiori a 3 cm può essere utile l'uso ripetuto della iniezione percutanea di etanolo (PEI) dopo chemio-embolizzazione selettiva con buona risposta radiologica e sintomatica (13). Quando le lesioni metastatiche sono in numero limitato (non più di 3) e con dimensioni contenute possono essere sottoposte a trattamento percutaneo mini-invasivo con agenti fisici come l'energia da radiofrequenza (≤ 3 cm) (14) o da laser (≤ 5 cm) (4). In caso di lesioni solitarie grandi (≤ 7 cm) sono possibili trattamenti multimodali combinati (energia laser seguita da chemio-embolizzazione selettiva) (4); in caso di lesioni non più grandi di 5 cm e in numero limitato (non più di 3) il trattamento combinato con chemio-embolizzazione seguita da trattamento con energia laser può dare buoni risultati (9). Non vi sono studi comparativi con la metastasectomia chirurgica. Anche la radioterapia stereotassica può essere presa in considerazione per il trattamento locoregionale (10).

7.4 Metastasi cerebrali

Sono un evento molto raro; interessano il 4% dei pazienti con MTC ma l'incidenza potrebbe essere anche sottostimata. Si possono presentare anche dopo molti anni dalla diagnosi (>20), più spesso sono multiple e subcentimetriche. Frequente l'associazione con lesioni secondarie anche in altri sedi (ad es. fegato, linfonodi); raramente sono l'unica sede di malattia (15). Non vi sono Linee guida specifiche, anche se un approccio chirurgico sembrerebbe associato con una migliore sopravvivenza. Tuttavia, in presenza di lesioni cerebrali

multiple e bilaterali la radioterapia sarebbe preferibile. Considerando la radioresistenza dell'MTC, in un quadro asintomatico e in assenza di edema, l'avvio della radioterapia può essere differito. Nel caso di un numero di lesioni fra 1 e 3, c'è indicazione per un trattamento radiante stereotassico. Comunemente la radioterapia stereotassica per metastasi cerebrali è effettuata in seduta singola (radiochirurgia) con dosi comprese fra 15 e 24 Gy sulla base delle dimensioni delle metastasi (>3 cm o ≤ 2 cm) (16-17). In caso di lesioni più grandi (>4 cm) o in prossimità di strutture a rischio (ad es. tronco encefalico) è preferibile effettuare un trattamento stereotassico frazionato con dosi comprese fra 27 Gy in 3 frazioni e 30 Gy in 5 frazioni (18).

Il trattamento stereotassico può essere effettuato anche per un numero di metastasi superiore a 3; uno studio prospettico non ha mostrato differenze di sopravvivenza in pazienti con 2-4 o con 5-10 metastasi trattate con stereotassi (19). La radioterapia whole brain (WBRT) dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con metastasi cerebrali multiple e con peggiore prognosi, per i quali non è proponibile la stereotassi per numero e dimensioni delle metastasi.

La WBRT è effettuata con dosi di 20-30 Gy in 5-10 frazioni (16). L'impiego di tecniche di risparmio dell'ippocampo (hippocampal avoiding [HA]-WBRT) è stato associato ad un significativo mantenimento della qualità della vita e alla prevenzione del declino cognitivo (20); questa tecnica è indicata per pazienti che non presentano lesioni ippocampali e con un'aspettativa di vita >4 mesi (21).

Recentemente l'avvento dei farmaci inibitori delle tirosine chinasi (TKI) ha aggiunto un'altra opportunità di cura. Selpercatinib, inibitore selettivo di RET, ha una specifica penetranza a livello cerebrale. Non ci sono dati di efficacia per i pazienti MTC con mutazione di RET e in terapia con selpercatinib ma abbiamo i dati sul carcinoma polmonare, dove l'uso di selpercatinib si associa ad un tasso elevato di risposta sulle lesioni cerebrali, prolungata nel tempo (22). Non è nota invece la penetranza cerebrale di cabozantinib, anche se in base ai dati di efficacia del trial EXAM (23) si può ipotizzare un'attività a livello centrale. Qualora si usassero più trattamenti in sequenza (ad es. chirurgia, radioterapia e TKI), bisogna monitorare radiologicamente il quadro di malattia per escludere potenziali effetti collaterali, come il sanguinamento intralesionale.

7.5 Terapia sistemica

L'impiego di un trattamento sistemico con TKI conferisce un vantaggio significativo rispetto al placebo in termini di intervallo libero da progressione di malattia (PFS) nei pazienti con malattia metastatica (23-24).

Vandetanib 300 mg e cabozantinib 140 mg sono stati approvati da AIFA per l'MTC avanzato e in progressione. Entrambi i farmaci appartengono alla classe dei TKI, ed inibiscono multipli recettori tirosino-chinasici, fra cui VEGFR e RET (23-24). Vandetanib è un inibitore di RET, EGFR e VEGFR. È stato testato nell'ambito di uno studio randomizzato di fase III in 331 pazienti affetti da MTC sporadico e ereditario, localmente avanzato e/o metastatico. La progressione radiologica di malattia non era richiesta come criterio di inclusione e pazienti già pretrattati potevano essere inclusi nello studio. Vandetanib alla dose di 300 mg al dì ha dimostrato un incremento significativo di PFS rispetto ai pazienti trattati con placebo: PFS mediana stimata al momento della pubblicazione 30,5 mesi nel gruppo di pazienti trattati con vandetanib verso 19,3 mesi (mediana osservata) nel gruppo di pazienti trattati con placebo; HR 0,46 (IC95% 0,31-0,69; $p < 0,001$). La percentuale di risposta osservata con vandetanib è stata 45% rispetto a 13% nel gruppo placebo (OR 5,48; IC95% 2,99-10,79; $p < 0,001$). L'attività di vandetanib è stata confermata anche in pazienti pretrattati.

L'analisi del sottogruppo di pazienti ($n=188$) con malattia in progressione e/o sintomatica ha dimostrato, analogamente a tutta la popolazione oggetto del trial, un ORR del 37% verso 2% con placebo con un vantaggio significativo di PFS (HR 0,43; IC95% 0,28-0,64; $p < 0,0001$), che non si è tradotto in un vantaggio in OS (HR 1,08; IC95% 0,72-1,61; $p=0,71$) (25).

La ricerca di mutazioni somatiche di RET non è stata eseguita nel 43% dei pazienti con MTC sporadico per scarsità di materiale o per materiale di cattiva qualità. Inoltre, il forest plot dell'analisi di correlazione fra PFS e stato di RET, riportato nello studio registrativo, ha dimostrato un vantaggio di PFS nell'impiego di vandetanib a prescindere dallo stato di RET (24). Tuttavia, da dicembre 2022, su indicazione di EMA l'uso di vandetanib è limitato agli MTC con mutazione di RET.

Cabozantinib (inibitore di RET, VEGFR2, MET) è stato testato nell'ambito di uno studio di fase III in 330 pazienti (randomizzazione 2:1 con placebo) affetti da MTC sporadico ed ereditario, localmente avanzato e/o metastatico, in progressione entro 14 mesi dalla diagnosi. Fra i criteri di inclusione era ammessa l'esposizione

a precedenti TKI. Lo studio ha dimostrato un incremento significativo di PFS nei pazienti trattati con cabozantinib 140 mg al dì rispetto ai pazienti trattati con placebo con una PFS mediana (stimata) di 11,2 mesi vs 4 mesi (reale), rispettivamente (HR 0,28; IC95% 0,19-0,40; $p < 0,001$). Anche nell'analisi per sottogruppi, inclusi pazienti pretrattati con TKI o altra terapia sistemica, è stato confermato il vantaggio significativo in termini di PFS per cabozantinib. Nel braccio dei pazienti trattati con cabozantinib si è osservato un tasso di risposta oggettiva del 28% rispetto allo 0% nel braccio placebo ($p < 0,001$). Tuttavia, nonostante il vantaggio in PFS e nonostante non fosse ammesso il cross-over alla progressione, all'analisi ad interim (96 su 217 eventi attesi) non si è osservata una sopravvivenza significativamente diversa nei due gruppi (HR 0,98; IC95% 0,63-1,52). Cabozantinib aumenta significativamente la PFS rispetto al placebo nel gruppo di pazienti con mutazione di RET (HR 0,23; IC95% 0,14-0,38; $p < 0,0001$), o con mutazione di RAS (HR 0,15; IC95% 0,02-1,10; $p = 0,0317$). Il gruppo di pazienti con la mutazione RET918 ha dimostrato il vantaggio maggiore (HR 0,15; IC95% 0,08-0,28; $p < 0,0001$) (26). Cabozantinib è in indicazione per i pazienti con MTC indipendentemente dal profilo molecolare della malattia. In relazione al profilo di tossicità di questi farmaci, due studi successivi hanno esplorato la possibilità di utilizzare un dosaggio inferiore di vandetanib (150 mg) e cabozantinib (60 mg) senza impattare sull'efficacia. Per quanto riguarda lo studio con vandetanib al dosaggio di 150 mg vs vandetanib 300 mg, lo studio ha dimostrato una simile percentuale di risposte con i due differenti dosaggi ma trend migliori a favore di vandetanib 300 mg, per cui gli autori concludevano che questo dosaggio era il più appropriato. Lo studio con cabozantinib aveva come obiettivo la non-inferiorità in termini di PFS del dosaggio di cabozantinib 60 mg verso 140 mg. Lo studio non ha raggiunto l'obiettivo primario, anche se le risposte obiettive erano uguali nei due bracci (33%), per cui formalmente è uno studio negativo (27-28).

Dal 2022 è stato approvato anche da AIFA, ed è disponibile in Italia, selpercatinib, un inibitore super selettivo di RET. Il suo potere inibitorio agisce sulle mutazioni più frequenti di RET come la M918T ma anche su quelle mutazioni come la V804L resistenti al trattamento con i TKI. Nello studio di fase I/II Libretto 001 condotto in una popolazione di pazienti con MTC con mutazioni di RET, selpercatinib al dosaggio di 160 mg x 2 ha dimostrato un'attività significativa a prescindere dalle precedenti linee di terapia sistemica ricevute dai pazienti. In particolare, nei pazienti già pretrattati ($n=55$) la percentuale di risposta oggettiva (ORR) è stata 69% (IC95% 55-81) incluso un 9% di remissioni complete; mentre nei pazienti naïve ($n=88$) l'ORR è stato

75% (IC95% 62-82) con un 11% di remissioni complete. La durata mediana della risposta e la PFS non sono state ancora raggiunte al momento della pubblicazione nel gruppo dei pazienti pretrattati, mentre è 22 mesi (IC95% NE-NE) e 23,6 mesi, rispettivamente, nel gruppo dei pazienti naïve. Il profilo di tossicità è ben tollerabile, con il 30% di eventi avversi di grado 3 e 4 (29). I dati dello studio, aggiornati nel 2022, includevano n=142 pazienti naïve per cabozantinib/vandetanib e n=151 pretrattati con cabozantinib e/o vandetanib. L'ORR è stato 81% (IC95% 73,6-87,1) incluso un 15,5% di risposte cliniche complete nel gruppo naïve e 73,5% (IC95% 65,7-80,4) con il 9,3% di risposte complete nei soggetti pretrattati, rispettivamente. Con un follow-up mediano di 24,5 mesi, la PFS mediana non è stata ancora raggiunta nel gruppo naïve mentre è di 34 mesi (25,7-not estimated) nel gruppo *pre-treated* (30). I risultati dello studio randomizzato di fase III Libretto 531, in cui 291 pazienti MTC con mutazione di RET sono stati randomizzati a ricevere selpercatinib versus la terapia standard (SoC), cioè cabozantinib o vandetanib (in base alla scelta del clinico), hanno dimostrato la superiorità di selpercatinib verso la SoC in termini di ORR (69,4% [IC95% 62,4-75,8] verso 38,8% [IC95% 29,1-49,2]), con mPFS non stimabile (NE [IC95% NE-NE]) verso 16,8 (IC95% 12,2-25,1), un HR di 0,280 (IC95% 0,165-0,475; $p < 0,0001$) e un trend a favore di OS (HR 0,374; IC95% 0,147-0,949). Anche in termini di profilo di tossicità, i risultati sono a favore di selpercatinib: gli eventi avversi correlati al trattamento $\geq$ grado 3 sono stati 52,8% vs 76,3% (cabozantinib/vandetanib); le riduzioni di dose per eventi avversi sono state 38,9% per selpercatinib vs 79,2% per cabozantinib e 72% per vandetanib; l'interruzione definitiva di selpercatinib 4,7% vs 26,8%. Lo studio Libretto 531 ha cambiato la pratica clinica per il trattamento dell'MTC con mutazioni di RET (31): selpercatinib è il farmaco di prima linea da utilizzare in questi pazienti. Selpercatinib è attualmente approvato da AIFA per i pazienti affetti da MTC con mutazione del gene RET, sia adulti che adolescenti >12 anni.

Quindi, nei pazienti MTC con mutazione (germinale o somatica) di RET verrà utilizzato selpercatinib in prima linea e i TKI, come vandetanib e cabozantinib, nelle linee successive; per i pazienti con MTC, wild type per mutazione di RET, al momento si può utilizzare cabozantinib alla dose di 140 mg e vandetanib alla dose di 300 mg, quest'ultimo con la consapevolezza della sua minore efficacia nei casi RET negativi.

7.5.1 La chemioterapia e altre terapie

La chemioterapia è un trattamento di seconda scelta; potrebbe essere riservata a pazienti con malattia resistente ai TKI, per cui non esistono valide alternative di trattamento. Gli schemi di chemioterapia più utilizzati includono adriamicina (farmaco approvato per i carcinomi tiroidei), da sola o in combinazione con cisplatino, oppure dacarbazina (farmaco approvato per i carcinomi midollari tiroidei), da sola o in combinazione con 5FU; questi ultimi sono i farmaci più usati (32).

L'impiego di analoghi della somatostatina trova il suo razionale nell'inibire funzioni secretorie o proliferative attraverso il legame con il recettore della somatostatina, espresso nelle cellule di derivazione neuroectodermica. Octreotide è l'analogo più usato nella pratica clinica. Può essere utilizzato come coadiuvante nel controllo dei sintomi (ad es. la diarrea) ma non ha nessuna valenza terapeutica (32). Gli approcci teranostici hanno al momento valenza sperimentale (33).

Bibliografia

1. Callstrom MR, Charboneau JW, Goetz MP, et al. Image-guided ablation of painful metastatic bone tumors: a new and effective approach to a difficult problem. *Skeletal Radiol.* 2006; 35(1):1-15. doi: 10.1007/s00256-005-0003-2.
2. Goetz MP, Callstrom MR, Charboneau JW, et al. Percutaneous image-guided radiofrequency ablation of painful metastases involving bone: a multicenter study. *J Clin Oncol.* 2004; 22(2):300-6. doi: 10.1200/JCO.2004.03.097.
3. Hoffmann RT, Jakobs TF, Trumm C, et al. Radiofrequency ablation in combination with osteoplasty in the treatment of painful metastatic bone disease. *J Vasc Interv Radiol.* 2008; 19(3):419-25. doi: 10.1016/j.jvir.2007.09.016.
4. Papini E, Guglielmi R, Gharib H, et al. Ultrasound-guided laser ablation of incidental papillary thyroid microcarcinoma: a potential therapeutic approach in patients at surgical risk. *Thyroid.* 2011; 21(8):917-20. doi: 10.1089/thy.2010.0447.
5. Quan GM, Pointillart V, Palussière J, et al. Multidisciplinary treatment and survival of patients with vertebral metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid.* 2012; 22(2):125-30. doi: 10.1089/thy.2010.0248.
6. Wexler JA. Approach to the thyroid cancer patient with bone metastases. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011; 96(8):2296-307. doi: 10.1210/jc.2010-1996.
7. de Baère T, Aupérin A, Deschamps F, et al. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases. *Ann Oncol.* 2015; 26(5):987-991. doi: 10.1093/annonc/mdv037.
8. Rosenberg C, Puls R, Hegenscheid K, et al. Laser ablation of metastatic lesions of the lung: long-term outcome. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 192(3):785-92. doi: 10.2214/AJR.08.1425.
9. Vogl TJ, Roman A, Nour-Eldin NA, et al. A comparison between 915 MHz and 2450 MHz microwave ablation systems for the treatment of small diameter lung metastases. *Diagn Interv Radiol.* 2018; 24(1):31-7. doi: 10.5152/dir.2018.17017.
10. Kukulska A, Krajewska J, Kołosza Z, et al. Stereotactic radiotherapy is a useful treatment option for patients with medullary thyroid cancer. *BMC Endocr Disord.* 2021; 21(1):160. doi: 10.1186/s12902-021-00832-4.
11. Fromigüé J, De Baere T, Baudin E, et al. Chemoembolization for liver metastases from medullary thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(7):2496-9. doi: 10.1210/jc.2005-2401.
12. Lorenz K, Brauckhoff M, Behrmann C, et al. Selective arterial chemoembolization for hepatic metastases from medullary thyroid carcinoma. *Surgery.* 2005; 138(6):986-93; discussion 993. doi: 10.1016/j.surg.2005.09.020.
13. Isozaki T, Kiba T, Numata K, et al. Medullary thyroid carcinoma with multiple hepatic metastases: treatment with transcatheter arterial embolization and percutaneous ethanol injection. *Intern Med.* 1999; 38(1):17-21. doi: 10.2169/internalmedicine.38.17.

14. Wertenbroek MW, Links TP, Prins TR, et al. Radiofrequency ablation of hepatic metastases from thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2008; 18(10):1105-10. doi: 10.1089/thy.2008.0080.
15. Sastry M, Pevernagie D. Sharpening the contours of positional OSA. *Sleep Med*. 2018; 52:43-4. doi: 10.1016/j.sleep.2018.07.012.
16. Le Rhun E, Guckenberger M, Smits M, et al. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumours. *Ann Oncol*. 2021; 32(11):1332-47. doi: 10.1016/j.annonc.2021.07.016.
17. Shaw E, Scott C, Souhami L, et al. Single dose radiosurgical treatment of recurrent previously irradiated primary brain tumors and brain metastases: final report of RTOG protocol 90-05. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000; 47(2):291-8. doi: 10.1016/s0360-3016(99)00507-6.
18. Lehrer EJ, Peterson JL, Zaorsky NG, et al. Single versus multifraction stereotactic radiosurgery for large brain metastases: an international meta-analysis of 24 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2019; 103(3):618-30. doi: 10.1016/j.ijrobp.2018.10.038.
19. Yamamoto M, Serizawa T, Higuchi Y, et al. A multi-institutional prospective observational study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases (JLGK0901 Study Update): irradiation-related complications and long-term maintenance of Mini-Mental State examination scores. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017; 99(1):31-40. doi: 10.1016/j.ijrobp.2017.04.037.
20. Brown PD, Gondi V, Pugh S, et al. Hippocampal avoidance during whole-brain radiotherapy plus memantine for patients with brain metastases: phase III Trial NRG Oncology CC001. *J Clin Oncol*. 2020; 38(10):1019-29. doi: 10.1200/JCO.19.02767.
21. Vogelbaum MA, Brown PD, Messersmith H, et al. Treatment for brain metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol*. 2022; 40(5):492-516. doi: 10.1200/JCO.21.02314.
22. Murciano-Goroff YR, Suehnholz SP, Drilon A, et al. Precision oncology: 2023 in review. *Cancer Discov*. 2023; 13(12):2525-31. doi: 10.1158/2159-8290.CD-23-1194.
23. Elisei R, Schlumberger MJ, Müller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol*. 2013; 31(29):3639-46. doi: 10.1200/JCO.2012.48.4659.
24. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol*. 2012; 30(2):134-41. doi: 10.1200/JCO.2011.35.5040.
25. Kreissl MC, Bastholt L, Elisei R, et al. Efficacy and safety of vandetanib in progressive and symptomatic medullary thyroid cancer: post hoc analysis from the ZETA trial. *J Clin Oncol*. 2020; 38(24):2773-81. doi: 10.1200/JCO.19.02790.
26. Schlumberger M, Elisei R, Müller S, et al. Overall survival analysis of EXAM, a phase III trial of cabozantinib in patients with radiographically progressive medullary thyroid carcinoma. *Ann Oncol*. 2017; 28(11):2813-9. doi: 10.1093/annonc/mdx479.
27. Hu MI, Elisei R, Dedecjus M, et al. Safety and efficacy of two starting doses of vandetanib in advanced medullary thyroid cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2019; 26(2):241-50. doi: 10.1530/ERC-18-0258.
28. Capdevila J, Klochikhin A, Leboulleux S, et al. A randomized, double-blind noninferiority study to evaluate the efficacy of the cabozantinib tablet at 60 mg per day compared with the cabozantinib capsule at 140 mg per day in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Thyroid*. 2022; 32(5):515-24. doi: 10.1089/thy.2022.0027.
29. Wirth LJ, Sherman E, Robinson B, et al. Efficacy of selpercatinib in RET-altered thyroid cancers. *N Engl J Med*. 2020; 383(9):825-35. doi: 10.1056/NEJMoa2005651.
30. Kroiss M. 1646MO - Phase II ATLEP trial: Final results for lenvatinib/pembrolizumab in metastasized anaplastic and poorly differentiated thyroid carcinoma. *Ann Oncol* 2022; suppl_7:S750-S757.
31. Hadoux J, Elisei R, Brose MS, et al. Phase 3 trial of selpercatinib in advanced RET-mutant medullary thyroid cancer. *N Engl J Med*. 2023; 389(20):1851-61. doi: 10.1056/NEJMoa2309719.
32. Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, et al. Medical management of metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer*. 2014; 120(21):3287-301. doi: 10.1002/cncr.28858.
33. Maghsoomi Z, Emami Z, Malboosbaf R, et al. Efficacy and safety of peptide receptor radionuclide therapy in advanced radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer and metastatic medullary thyroid cancer: a systematic review. *BMC cancer* 2021; 21(1):579. doi: 10.1186/s12885-021-08257-x.

8. Follow-up

Il follow-up dell'MTC si avvale in prima istanza della valutazione della CT e del CEA nonché dell'ecografia del collo. L'impiego dell'imaging radiologico di II livello (TC, RM) e medico-nucleare (^{18}F FDG/PET-TC, ^{18}F -DOPA, PET-GALLIO-DOTATOC e scintigrafia ossea) è indicato in relazione al decorso della malattia.

A distanza di 4-6 settimane dall'intervento chirurgico si dovrà valutare l'adeguatezza della terapia tiroidea sostitutiva tiroidea mediante determinazione del TSH; il paziente dovrà essere mantenuto in eutiroidismo (non è richiesta la soppressione del TSH, come nel carcinoma differenziato).

A distanza di 3 mesi dal trattamento chirurgico della malattia tiroidea, dev'essere pianificata la valutazione di TC, CEA ed ecografia del collo: se il controllo dovesse essere anticipato rispetto a questa tempistica, i livelli di TC e CEA potrebbero restituire risultati fuorvianti (possibile "falsa" positività determinata dalla loro lunga emivita plasmatica). In questa occasione si rivaluterà il compenso farmacologico dell'ipotiroidismo post-chirurgico.

Se la CT risulta "indossabile" (inferiore a 10 pg/ml) e l'imaging ecografico negativo, il paziente è da ritenersi in remissione e a basso rischio di recidiva; in tal caso la determinazione del CEA non è strettamente necessaria. La CT sarà controllata ogni 6 mesi, per 1 anno, e poi annualmente.

Valori di CT nell'intervallo tra 10 e 150 pg/ml indicano generalmente persistenza o recidiva di malattia nei linfonodi del collo non necessariamente visibili alla ecografia, per cui si parla di persistenza biochimica di malattia. In questi casi è appropriato il monitoraggio di CT, CEA ed ecografia del collo ogni 6 mesi mentre non è indicata la valutazione di tecniche di imaging di II livello se la CT mantiene valori stabili o lievemente in progressione.

Se i livelli di CT superano i 150 pg/ml (in particolare se maggiori di 5000 pg/ml, nel 50% dei casi sono presenti metastasi a distanza), oltre alla determinazione del CEA e alla valutazione dell'ecografia del collo sono suggerite tecniche di imaging di II livello: TC (per lo studio del torace), RM (studio del fegato e degli organi pelvici) e RMN + scintigrafia ossea (per lo studio dello scheletro); la ^{18}F -DOPA PET può essere utile in presenza di una recidiva biochimica per localizzare la persistenza/recidiva.

L'andamento dei biomarcatori sierologici (CT e CEA) nel tempo è di fondamentale importanza per la valutazione della progressione e dell'outcome dei pazienti con MTC. In particolare, il tempo di

raddoppiamento (doubling time, DT) di CT e CEA è fattore predittivo indipendente di sopravvivenza.

Per evitare studi di imaging ripetuti e non necessari in pazienti che di solito hanno un tempo di sopravvivenza lungo, dopo la stadiazione iniziale, tranne in rari casi, le scansioni con tecniche di imaging di II livello non dovrebbero essere eseguite più di una volta all'anno, anche in base alla tendenza all'aumento della CT e del CEA.

Quesito 5. Nei pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide, l'esecuzione degli esami strumentali (TC/PET) durante il follow-up rispetto alla visita clinica con monitoraggio dei marcatori (calcitonina e CEA) migliora la PFS?

La ricerca delle evidenze inerenti al quesito ha portato alla selezione di 3 voci bibliografiche (vedi appendice).

Uno studio retrospettivo di Veerbek et al. ha valutato la correlazione tra valori di CT e CEA ed il loro doubling time, e l'utilizzo di ^{18}F FDG-PET o di PET DOPA o di entrambe, nel follow-up di soggetti trattati nel periodo 2002-2010 per MTC che presentavano valori elevati di CT e CEA (1).

C'è correlazione tra valori elevati di CT >874 e positività alla ^{18}F FDG-PET e CT >825 e positività alla PET DOPA che si traduce in ridotta sopravvivenza per soggetti con PET positiva, in particolare se ^{18}F FDG-PET positiva rispetto a PET DOPA positiva ($p=0,018$).

Uno studio retrospettivo di Bogsrud et al. ha valutato l'utilizzo di ^{18}F FDG-PET nel follow-up di pazienti trattati per MTC con sospetta malattia residua o recidiva, in base a valori elevati di CT e CEA. Dal 1999 al 2008 sono stati considerati 29 pazienti e di questi 15 avevano una PET negativa (14 pazienti con PET vera negativa ed 1 con PET falsa negativa) e 14 pazienti una PET positiva (13 pazienti veri positivi ed 1 falso positivo).

Non ci sono dati relativi a PFS o OS ma gli autori rilevano il valore prognostico della positività alla ^{18}F FDG-PET, in correlazione a valori elevati di CT (CT mediana 7250 pg/ml range 780-50662 vs CT mediana 948 pg/ml range 4,4-5500; $p=0,03$) (2).

Uno studio multicentrico italiano di Caobelli et al. ha valutato l'impatto dell'esecuzione di PET DOPA, almeno 6 mesi dopo la chirurgia, per soggetti con MTC che presentavano sospetto clinico, laboratoristico (valori elevati di CEA e CT) e radiologico di recidiva-persistenza di malattia. Tra il 2013 ed il 2015, sono stati considerati 60 pazienti. All'analisi univariata la PET DOPA positiva correla con progressione di malattia e con disease specific survival; la PET DOPA negativa correla con un significativo aumento di PFS ($p=0,018$).

Ad oggi, non ci sono dati robusti e definitivi da studi randomizzati che dimostrino in modo chiaro che

l'aggiunta sistematica di TC/PET durante il follow-up, rispetto al solo monitoraggio dei marcatori e alla visita clinica, migliori direttamente la PFS (3).

L'uso degli esami strumentali è generalmente guidato da aumenti significativi e persistenti dei marker, sintomi clinici o sospetti radiologici. L'esecuzione precoce di imaging in assenza di aumento dei marker potrebbe portare a una sovradiagnosi senza un chiaro beneficio in termini di sopravvivenza o PFS.

In pazienti con elevati e/o rapidi aumenti di CT/CEA, l'imaging consente di individuare precocemente lesioni potenzialmente trattabili, il che potrebbe migliorare indirettamente la PFS, ma questa evidenza è principalmente da studi osservazionali.

Limiti: Tutti gli studi citati sono gravati da limitazioni inerenti al disegno retrospettivo: elevato rischio di *selection, detection e performance bias*. Spesso è inoltre presente una rilevante imprecisione delle stime, con IC95% compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto.

Bilancio beneficio/danno: L'esecuzione di esami strumentali durante il follow-up non determina vantaggio in termini di PFS rispetto al follow-up clinico-laboratoristico.

Qualità globale delle prove	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione
Molto bassa	Il panel suggerisce di non eseguire esami strumentali (TC/PET) durante il follow-up rispetto alla visita clinica con monitoraggio dei marcatori (CT e CEA), nei pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide (1-3)	Condizionata a sfavore

Bibliografia

1. Verbeek HHG, Plukker JTM, Koopmans KP, et al. Clinical relevance of 18F-FDG PET and 18F-DOPA PET in recurrent medullary thyroid carcinoma. *J Nucl Med*. 2012; 53(12):1863-71. doi: 10.2967/jnumed.112.105940.
2. Bogsrud TV, Karantanis D, Nathan MA, et al. The prognostic value of 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose positron emission tomography in patients with suspected residual or recurrent medullary thyroid carcinoma. *Mol Imaging Biol*. 2010; 12(5):547-53. doi: 10.1007/s11307-009-0276-2.
3. Caobelli F, Chiaravallotti A, Evangelista L, et al. Predictive and prognostic value of 18F-DOPA PET/CT in patients affected by recurrent medullary carcinoma of the thyroid. *Ann Nucl Med*. 2018; 32(1):7-15. doi: 10.1007/s12149-017-1213-0.



Appendice 1: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi



Q1: La ricerca di mutazioni somatiche di RET nel carcinoma midollare della tiroide è consigliata nella pratica clinica?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to 31 Dicembre 2025)

("Thyroid cancer, medullary" [Supplementary Concept]) AND ((RET[Title/Abstract]) AND ("somatic mutation"[Title/Abstract]))

Embase (1974 to 31 Dicembre 2025)

#1 'thyroid medullary carcinoma'/exp
#2 'ret'
#3 'somatic mutation'
#4 ([article]/lim OR [review]/lim) AND [english]/lim AND [embase]/lim
#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

Q2: Nei pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide, l'emitiroidectomia rispetto alla tiroidectomia totale ha lo stesso outcome (PFS e OS)?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to 31 Dicembre 2025)

((("Thyroid cancer, medullary" [Supplementary Concept]) OR ((Medullary[Title/Abstract]) AND ((("thyroid carcinoma"[Title/Abstract] OR "thyroid cancer" [Title/Abstract])))) AND (((("thyroidectomy"[MeSH Terms] OR "thyroidectomy"[All Fields] OR "thyroidectomies"[All Fields]) AND ("total"[All Fields] OR "totaled"[All Fields] OR "totaling"[All Fields] OR "totalled"[All Fields] OR "totalling"[All Fields] OR "totals"[All Fields]) AND ("hemithyroidectomies"[All Fields] OR "hemithyroidectomy"[All Fields]))))

Embase (1974 to 31 Dicembre 2025)

#1 'familial medullary thyroid carcinoma'/exp/mj
#2 (medullary NEXT/4 'thyroid carcinoma') OR 'thyroid cancer'
#3 #1 OR #2
#4 'total thyroidectomy'/exp/mj AND 'hemithyroidectomy'/exp/mj
#5 'hemithyroidectomies' OR 'hemithyroidectomy'
#6 'thyroidectomies' NEAR/4 total
#7 #4 OR (#5 AND #6)
#8 #3 AND #7

Q3: Nei pazienti senza evidenza radiologica preoperatoria di metastasi linfonodali del collo (cN0), è indicata la rimozione profilattica dei linfonodi laterocervicali?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to 31 Dicembre 2025)

("Thyroid cancer, medullary" [Supplementary Concept]) AND (prophylactic[Title/Abstract]) AND (((("lymph node"[Title/Abstract] OR neck[Title/Abstract] OR cervical[Title/Abstract]) AND (dissection[Title/Abstract]))

Embase (1974 to 31 Dicembre 2025)

#1 'thyroid medullary carcinoma'/exp
#2 'prophylactic'
#3 ('lymph node' OR 'neck' OR 'cervical') AND 'dissection'
#4 ([article]/lim OR [review]/lim) AND [english]/lim AND [embase]/lim
#5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

Q4: Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per MTC, la radioterapia postoperatoria è raccomandabile rispetto alla sola chirurgia in termini di controllo locale e di sopravvivenza?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to 31 Dicembre 2025)

("Thyroid cancer, medullary" [Supplementary Concept]) AND (radiotherapy[Title/Abstract] AND postoperative[Title/Abstract])

Embase (1974 to 31 Dicembre 2025)

- #1 'thyroid medullary carcinoma'/exp
- #2 'radiotherapy'
- #3 'postoperative'
- #4 ([article]/lim OR [review]/lim) AND [english]/lim AND [embase]/lim
- #5 #1 AND #2 AND #3 AND #4

Q5: Nei pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide, l'esecuzione degli esami strumentali (TC/PET) durante il follow-up rispetto alla visita clinica con monitoraggio dei marcatori (calcitonina e CEA) migliora la PFS?

MEDLINE (Pubmed) (1946 to 31 Dicembre 2025)

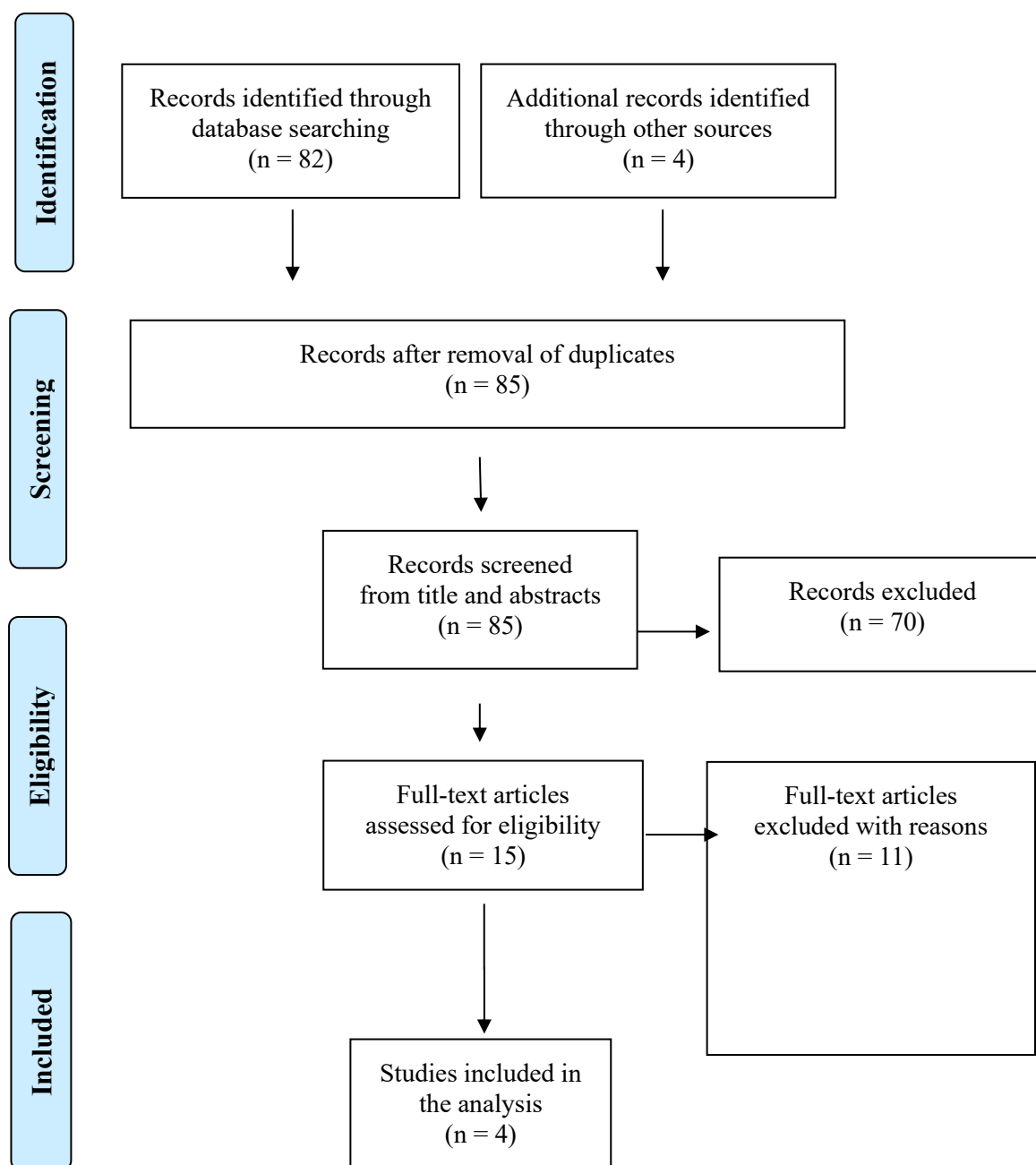
("thyroid cancer medullary"[Supplementary Concept] OR ("Medullary"[Title/Abstract] AND ("thyroid carcinoma"[Title/Abstract] OR "thyroid cancer"[Title/Abstract]))) AND ("positron emission tomography"[MeSH Terms] OR ("positron emission tomography"[Title/Abstract] OR "PET Imaging"[Title/Abstract] OR "PET"[Title/Abstract] OR "PET scan"[Title/Abstract]) OR ("Single Photon Emission Computed Tomography Computed Tomography"[MeSH Terms] OR "CT scan"[Title/Abstract])) AND ("Carcinoembryonic Antigen"[MeSH Terms] OR ("Carcinoembryonic Antigen"[Title/Abstract] OR "CEA"[Title/Abstract]) OR ("Calcitonin Gene-Related Peptide"[MeSH Terms] OR "Calcitonin Gene-Related Peptide"[Title/Abstract]))

Embase (1974 to 31 Dicembre 2025)

- #1 'familial medullary thyroid carcinoma'/exp/mj
- #2 (medullary NEXT/4 'thyroid carcinoma') OR 'thyroid cancer'
- #3 #1 OR #2
- #4 'pet scanner'/exp/mj OR 'single photon emission computed tomography-computed tomography'/exp/mj
- #5 'positron emission tomography' OR pet OR 'pet scan' OR 'ct scan':ti,ab
- #6 #4 OR #5
- #7 'carcinoembryonic antigen'/exp/mj OR 'calcitonin gene related peptide'/exp/mj
- #8 'carcinoembryonic antigen' OR cea OR 'calcitonin gene-related peptide':ti,ab
- #9 #7 OR #8
- #10 #3 AND #6 AND #9

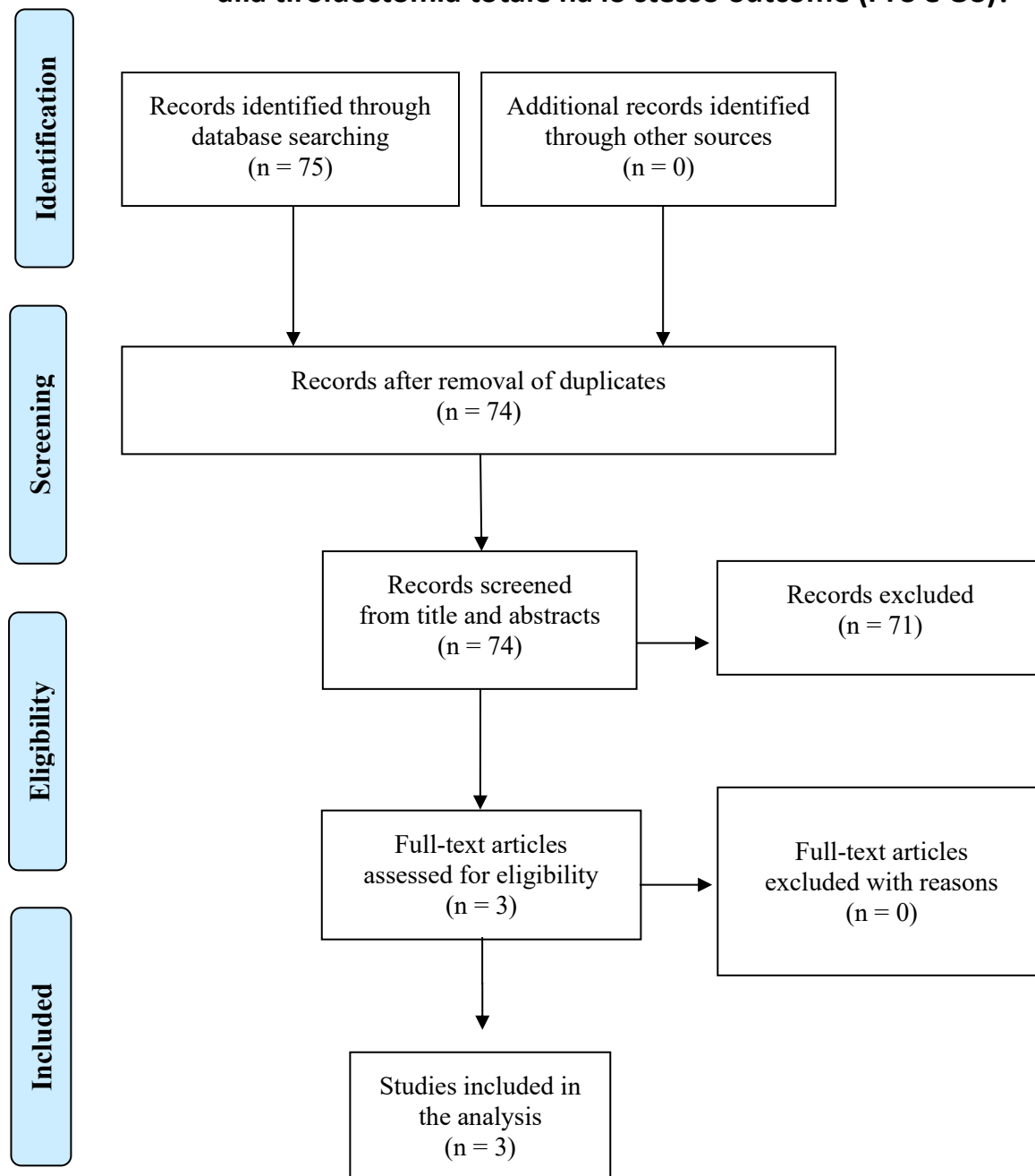


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1 La ricerca di mutazioni somatiche di RET nel carcinoma midollare della tiroide è consigliata nella pratica clinica?



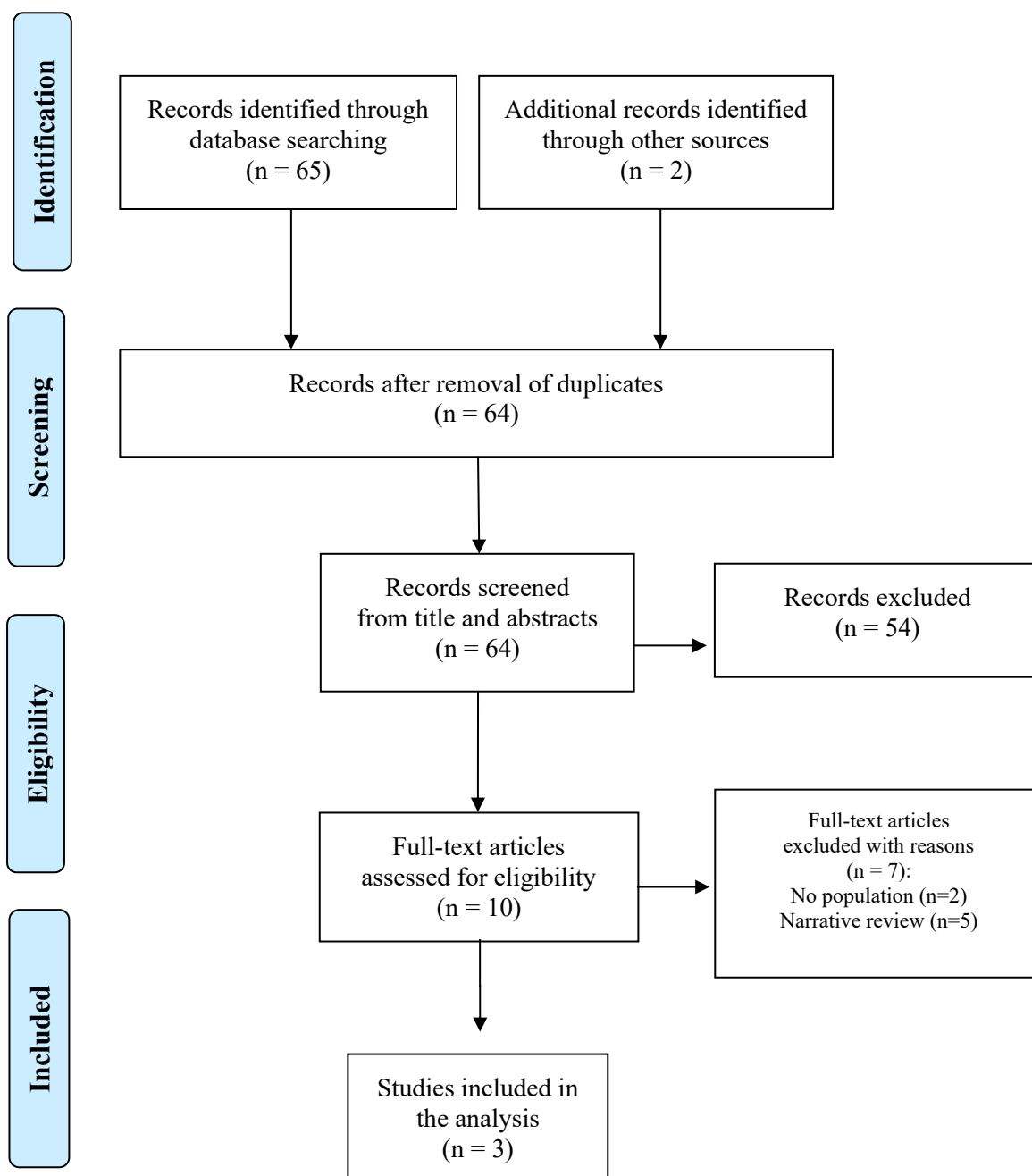


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2 Nei pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide, l'emitiroidectomia rispetto alla tiroidectomia totale ha lo stesso outcome (PFS e OS)?



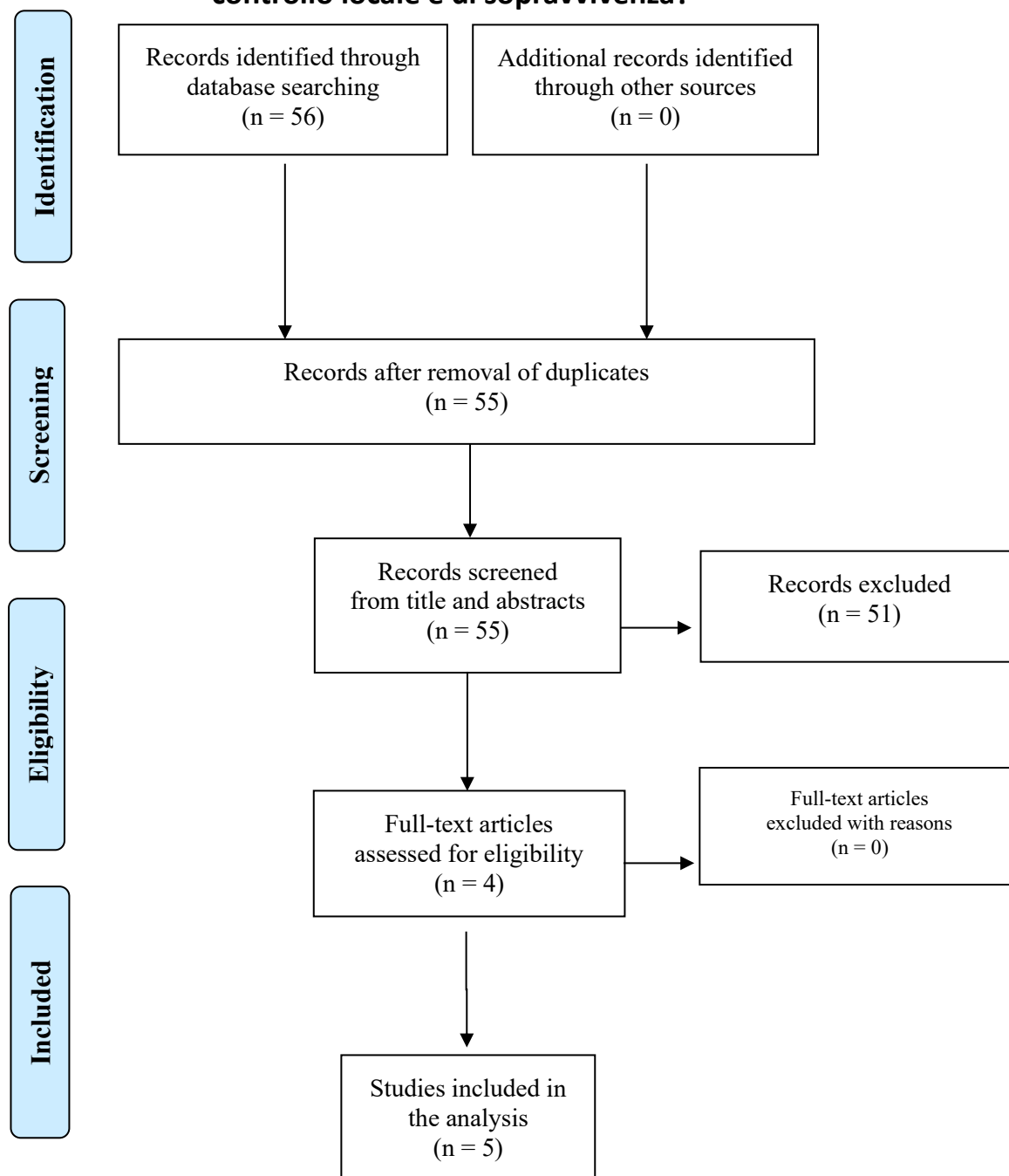


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3 Nei pazienti senza evidenza radiologica preoperatoria di metastasi linfonodali del collo (cN0), è indicata la rimozione profilattica dei linfonodi laterocervicali?



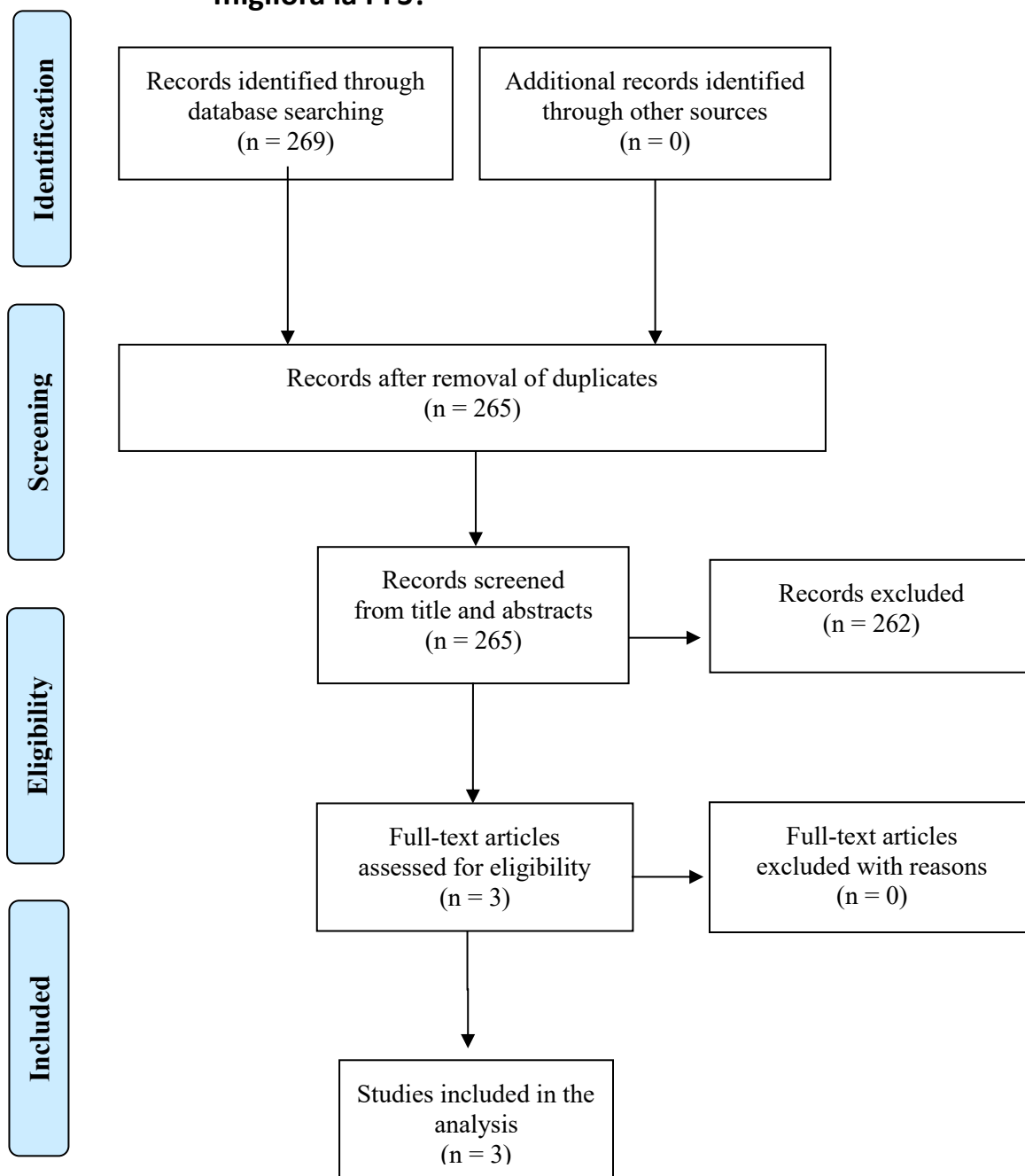


PRISMA 2009 Flow Diagram: Q4 Nei pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per MTC, la radioterapia postoperatoria è raccomandabile rispetto alla sola chirurgia in termini di controllo locale e di sopravvivenza?





PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5 Nei pazienti affetti da carcinoma midollare della tiroide, l'esecuzione degli esami strumentali (TC/PET) durante il follow-up rispetto alla visita clinica con monitoraggio dei marcatori (calcitonina e CEA) migliora la PFS?





Appendice 2

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

24 giugno 2021

Indice

LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE	63
1. <i>FINALITÀ E UTENTI TARGET</i>	63
2. <i>CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM</i>	63
A. <i>STRUTTURA ORGANIZZATIVA</i>	63
B. <i>COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG</i>	63
C. <i>METODOLOGIA</i>	64
D. <i>REVISIONE DEI DOCUMENTI</i>	68
E. <i>INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE</i>	68
F. <i>AGGIORNAMENTO PERIODICO</i>	68
G. <i>PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM</i>	68
H. <i>VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE</i>	69
3. <i>CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI</i>	69
4. <i>BIBLIOGRAFIA</i>	71
METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM	72
1. <i>SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE</i>	72
2. <i>METODOLOGIA SCIENTIFICA</i>	72
2.1. <i>Formulazione del Quesito Clinico</i>	72
2.2. <i>Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche</i>	73
2.3. <i>Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche</i>	73
2.3.1. <i>La descrizione degli studi per esteso</i>	73
2.3.2. <i>Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015</i>	74
2.3.2.1. <i>Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”</i>	75
Qualità dell'evidenza (GRADE)	77
2.3.3. <i>Bilancio tra benefici e danni</i>	79
2.3.4. <i>Evidence to Decision Framework (EtD)</i>	80
3. <i>Raccomandazioni cliniche</i>	80
3.1. <i>Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche</i>	81
3.2. <i>GRADE-Adolopment</i>	83
4. <i>SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA</i>	83
5. <i>CRITICAL APPRAISAL</i>	83
6. <i>Voci bibliografiche</i>	86

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 basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l’Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, 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 conseguenza delle raccomandazioni fornite, l’implementazione di tali “good practice statement” avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
 - esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l’importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (tabella 1).

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
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)

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (*Haynes RB, BMJ 2002*) per “prendere in considerazione” non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori.

L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo “non categorico” è inoltre condivisa da NICE (v. *NICE Guideline Manual, 2012*)

- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (*Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al., 2013*)

Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).

- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.

- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).

Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

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



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2. 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	Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica	✓		Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)
20	Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG			
21	Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG	✓		Attraverso il progetto RIGHT
22	Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG	✓		
23	Conflitto di interesse registrato e disponibile	✓		Disponibile

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

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

		AIOM	ECCO	ESMO	ASCO	NCCN
1	Obiettivo generale della LG chiaramente espresso	✓	✓	✓	✓	NA
2	Quesiti clinici chiaramente definiti	✓	✓		✓	NA
3	Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, ecc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa	✓	NR	NR	✓	NR
4	Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti	✓ ^{&}	NR	✓	✓	✓
5	La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) 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 May24; 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.*)
- **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

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

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

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

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

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati 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, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l’intervento (farmacologico, chirurgico, etc.). Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento “locale”, ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte “around the world”.

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

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

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

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.

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*) (-), (*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.

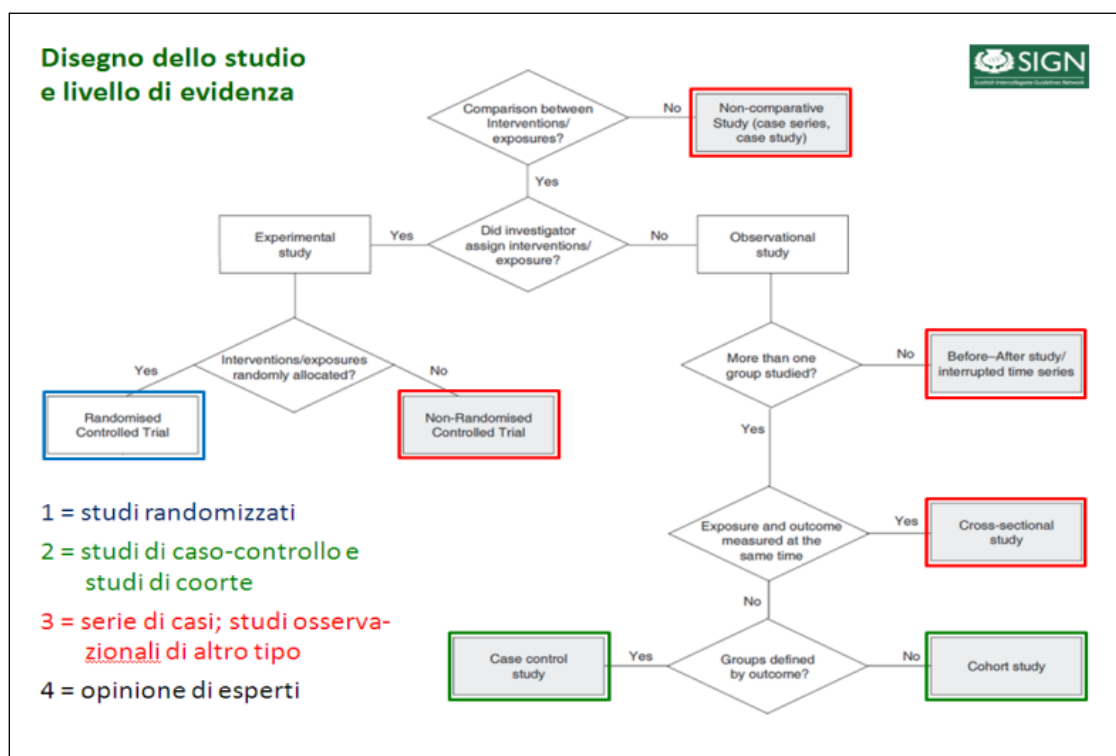


Fig.1

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**.

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*)

i. 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

ii. altri bias outcome specifici: *crossover*.

2. *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

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.

- **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
- Se infatti si affrontano, all'interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.

✓ **Consistency** – valuta la coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo: questo criterio si applica solamente all'insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l'incertezza sulla reale entità dell'effetto dell'intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).

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

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

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

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

Nella **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, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

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

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

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

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

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

2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

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

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

3. Raccomandazioni 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

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

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:

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, ecc.). 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
ETERogeneità 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 3: Commenti dei revisori esterni



NOME REVISORE	REVISIONE PROPOSTA	OPINIONE DEL PANEL DEGLI ESTENSORI
DOBRINJA Chiara	A. A pagina 27 del documento, alla sesta riga, c'è scritto che in uno studio dei pazienti sono stati selezionati dal 2019 al 2019; aggiungerei eventualmente dal gennaio 2019 al dicembre 2019. B) A pagina 29 nella tabella, aggiungerei, quando si parla di non indicazione a dissezione laterocervicale profilattica, che anche l'asportazione dei linfonodi del compartimento centrale (VI livello) non è indicata o che comunque a seconda di ciò che emerge intraoperatoriamente si può eseguirla in caso di linfadenopatie sospette.	A) E' stato corretto l'intervallo temporale B) Il quesito PICO è relativo e limitato alla dissezione laterocervicale



Appendice 4: 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: Laura Deborah

Cognome: Locati

Qualifica: Medico Chirurgo

Ente di appartenenza: Università di Pavia, Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica; UO Oncologia Medica, Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, 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.

Consulenza scientifica occasionale: MSD, EISAI, Bayer, Ipsen, Johnson & Johnson; Grant alla mia istituzione: MSD, Novartis, Takeda; Travel grant: MSD

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

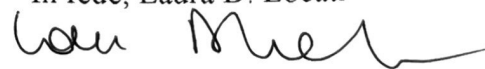
.....
.....
.....

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.

Data 7 Maggio 2026

In fede, Laura D. Locati



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....GINO.....
 Cognome.....CRIVELLARI.....
 Qualifica...Dirigente Medico I livello.....
 Ente di appartenenza.....Istituto Oncologico Veneto – 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.

...compenso come relatore a congresso (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:

.....

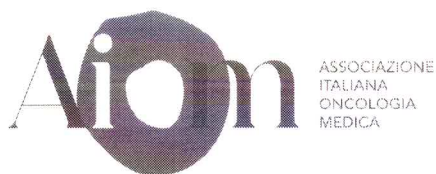
.....

.....

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..........Data...20/04/2026.....



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 **ALFIERI**
Qualifica...**ONCOLOGO MEDICO**.....
Ente di appartenenza...**FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE DEI TUMORI (INT) di MILANO, S.C. Oncologia Medica 3 Tumori Testa-Collo**.....

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

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

.....**NO**.....
.....
.....

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

.....**NO**.....
.....
.....

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

.....
.....**NO**.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: **NO**

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....**NO**.....
.....
.....
...

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....**NO**.....
.....
.....
.....

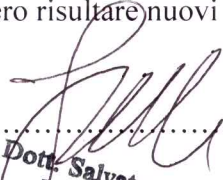
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....**NO**.....
.....
.....

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

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

In fede..... Data...**14.01.2026**.....


Dott. Salvatore Alfieri
Medico Chirurgo
CPR SVT 82M28 F8390

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....FULVIO.....

Cognome.....BASOLO.....

Qualifica.....PROFESSORE ORDINARIO.....

Ente di appartenenza...UNIVERSITÀ DI PISA.....

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

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

NO

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

NO

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

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO

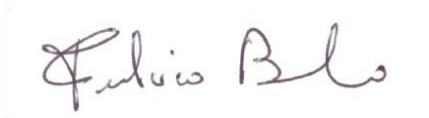
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO

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

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

In fede

A handwritten signature in dark ink, appearing to read "Fulvio Bello", is enclosed in a light gray rectangular box.

Data 22/06/2026



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome PIETRO GIORGIO

Cognome CALO'

Qualifica PROFESSORE ORDINARIO

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CAGLAIRI

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:.....

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

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 Pietro Giorgio Calò Data 21 aprile 2026



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

Cognome Cantisani

Qualifica Prof. Ordinario di Radiodiagnostica

Ente di appartenenza Univ. Sapienza

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.

Ho effettuato relazioni con corresponsione di Fee per Bracco, Samsung, Mindray, GE, Siemens, Canon. 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:

.....

.....

.....

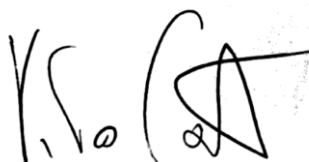
Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

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

Vito Cantisani

Data Roma, 6 agosto 2026



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....DESIREE.....

Cognome DEANDREIS.....

Qualifica...Medico Nucleaire, Direttore Servizio di Medecina Nucleaire

Ente d'appartenenza: Gustave Roussy, Villejuif France

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

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

...ALCUNA.....
.....
.....
.....

- 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.

.....ALCUNA.....
.....
.....
.....

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

Novartis, Telix, GE Healthcare, Spectrum Dynamics, TODT, Lilly, ITM

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

...ALCUNA.....

.....

.....

.....

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

...SpectrumDynamics.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Novartis, GE Healthcare, Spectrum Dynamics

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:

ALCUNA

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...Désirée Deandreis..... Data...12 giugno 2026



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....CARLA LETIZIA.....
 Cognome.....DEMICHELI S.....
 Qualifica.....GIORNALISTA - CONSIGLIERA ANDOS CTO PDV.....
 Ente di appartenenza.....ANDOS COMITATO DI TORINO ODV.....

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..... Data.....

Luigi M. M. 30/04/2026

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome. Prof. PAOLO
 Cognome. DEL RIO
 Qualifica. Prof. Ordinario Chir. Generale / DIRETTORE CLINICA CHIRURGICA
 Ente di appartenenza. UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PARMA

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.....

AZIENDA OSPEDALIERO-UNIVERSITARIA
U.O. CLINICA CHIRURGICA GENERALE
Prof. Paolo DEL RO
C.F. DLR PLA69T15 E463T

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....**Cosimo**.....

Cognome...**Durante**.....

Qualifica...**Professore Ordinario in Medicina Interna**.....

Ente di appartenenza...**Sapienza Università 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);

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

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

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

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.
Partecipazione a riunioni di "Advisory Board" promosse dalle ditte farmaceutiche EISAI, Eli Lilly, IPSEN e MERCK per le quali ho ricevuto remunerazioni occasionali

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

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...12/06/2026.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome **Lino**

Cognome **Furlani**

Qualifica **Medico**

Ente di appartenenza **IRCCS “Sacro Cuore – Don Calabria” – Negrar - Verona**

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

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

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

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 20/04/2026

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome.....Davide

Cognome...Lombardi

Qualifica...Medico Chirurgo specialista in Otorinolaringoiatra

Ente di appartenenza...Clinica Otorinolaringoiatrica, Università di Brescia

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

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

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

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

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

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

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

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...26/05/2026

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...Monica

Cognome Mangoni

Qualifica Professore Associato

Ente di appartenenza Università degli Studi di Firenze

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:

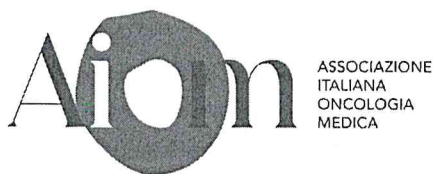
nessuno

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...Monica Mangoni Data...22/04/2026





Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome: CHIARA

Cognome: DOBRINJA

Qualifica: Professore Associato Chirurgia Generale Università degli Studi di Trieste.

Ente di appartenenza: Dipartimento Universitario Clinico di Scienze mediche, chirurgiche e della salute. UCO Clinica Chirurgica. Ospedale di Cattinara. Asugi. Traeste, Italy.

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);

.....\\.....
.....
.....

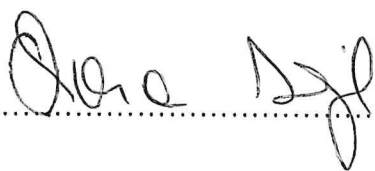
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....
.....\\.....
.....

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

.....
.....\\.....
.....

In fede.....

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'Dino Delf'.

Trieste, 27 aprile 2026



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... **DAVIDE**
Cognome..... **GIORDANO**
Qualifica..... **MEDICO DI GENITA**
Ente di appartenenza..... **AZIENDA USL-IRCCS DI REGGIO EMILIA**

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

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

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

- 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:

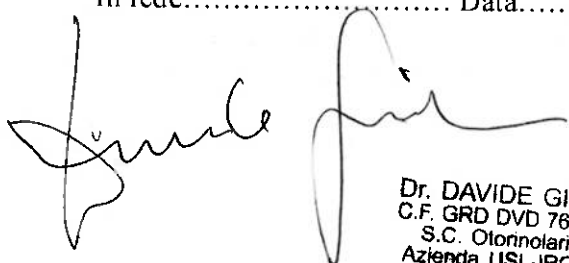
.....
.....
.....

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.....

20/04/2026



Dr. DAVIDE GIORDANO
C.F. GRD DVD 76L02 B506M
S.C. Otorinolaringoiatra
Azienda USL-IRCCS di RE

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... DARIO
 Cognome..... GIUFFRIDA
 Qualifica..... DIRETTORE U.O.C. ONCOLOGIA
 Ente di appartenenza..... IST. ONC. MEDITERRANEO (ION)

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

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

.....

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

.....

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

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

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

.....

.....

.....

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

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

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

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome...Enrico.....

Cognome...Papini.....

Qualifica Medico-Chirurgo, Specialista in Endocrinologia

Ente di appartenenza

Direttore Scientifico, Ospedale Regina Apostolorum – Lifenet Health Group, Albano, 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);

assente.....
.....
.....

- 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.

assente.....
.....
.....

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

assente.....
.....
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

assenti.....

.....

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

assente.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

assente.....

.....

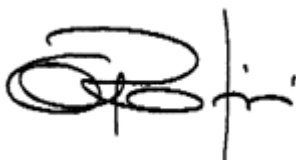
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

assenti.....

.....

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...04.05.2026..



Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome..... **MASSIMO**

Cognome..... **SALVATORI**

Qualifica..... **RICERCATORE UNIVERSITARIO (FUORI RUOLO)**

EX Ente di appartenenza..... **POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI - 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.

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

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.....

In fede.....

10.07.2016

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 SORRENTI

Qualifica PROFESSORE ASSOCIATO – DIRIGENTE MEDICO DI II LIVELLO

Ente di appartenenza DIPARTIMENTO BeSSA, SAPIENZA UNIVERSITÀ DI ROMA – UOC DI CHIRURGIA GENERALE E MINI-INVASIVA, POLICLINICO UMBERTO I 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);

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

- 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:

.....

.....

.....

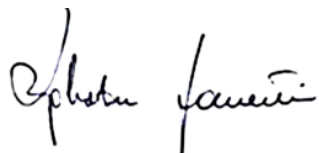
.....

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 Salvatore Sorrenti

Data 22/04/2026

A handwritten signature in black ink, appearing to read "Salvatore Sorrenti". The signature is written in a cursive, flowing style with a large initial 'S'.

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome Gianfranco.....

Cognome...Vallone.....

Qualifica...Professore.....

Ente di appartenenza.....Università

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.....04/05/2025.....

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome... FEDERICO
 Cognome... LIANELO
 Qualifica... DIPLOMATO MEDICO
 Ente di appartenenza... ISTITUTO ONCOLOGICO VENETO 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... 24/04/26 Data.....

Federica Wanello

Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

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

Nome MARCO

Cognome VOLANTE

Qualifica PROFESSORE ORDINARIO – DIRETTORE SCUOLE ANATOMIA PATOLOGICA

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI TORINO – AOU SAN LUIGI GONZAGA ORBASSANO,
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);

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.

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

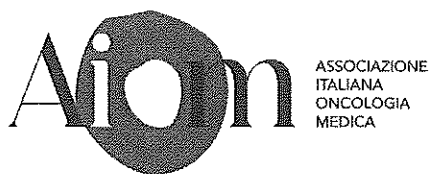
Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

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 6 maggio 2026



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/Metodologo.....

Ente di appartenenza...Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri IRCCS, Milano.....

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

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

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

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

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

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

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

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

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

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

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

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

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

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

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

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

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

In fede.....
Data... 14.01.2025..

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 CARMELO

Cognome TRALONGO

Qualifica METODOLOGO , DIRIGENTE MEDICO,

Ente di appartenenza ISTITUTO DI RICERCHE FARMACOLOGICHE MARIO NEGRI, ASP DI SIRACUSA

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

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

/

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

/

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

/

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: /

Tipo di azione: /.

Numero di azioni: /

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

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

/

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

/

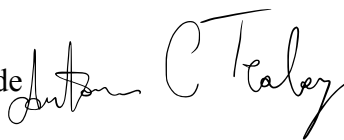
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

/

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 17/01/2025



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);

No.....
.....
.....
...

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

No.....
.....
.....
...

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

No.....
.....
.....
...

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: No

Nome dell'industria:.....

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

.....

.....

.....

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

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

No.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

No.....

.....

.....

.....

....

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

No.....

.....

.....

.....

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

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

In fede ... Veronica B. F. Fialdo

Data 14/01/2025.....



Io sottoscritto, prof. Massimo Di Maio, 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

Prof. Massimo Di Maio
Presidente AIOM