

Informativa integrativa ai sensi dell'art 14 del Regolamento UE 679/2016

- **Oggetto:** Studio retrospettivo monocentrico (IEO)
- **Titolo studio:** Test genetico del gene *TP53*: identificazione, caratterizzazione e presa in carico di pazienti e famiglie ad alto rischio oncologico
- **Titolo ufficiale dello studio in termini più comprensibili per il paziente:** Test genetico del gene *TP53*, associato alla Sindrome di Li Fraumeni: identificare le persone a rischio e migliorare la gestione clinica dei soggetti portatori di mutazioni del gene *TP53*. Uno studio su pazienti inviati alla consulenza genetica oncologica presso lo IEO.
- **Codice tracciabilità IEO:** UID 5143
- **Data avvio stimato:** ottobre 2025
- **Data conclusione stimata:** febbraio 2026
- **Sintesi risultati:** saranno resi noti al momento della pubblicazione

SINTESI DELLO STUDIO

Il gene *TP53*, noto come "guardiano del genoma", perché protegge l'integrità del DNA, svolge un ruolo fondamentale nel controllo della crescita cellulare (ovvero nel processo attraverso il quale le cellule aumentano di dimensioni e si dividono per formare nuove cellule) e nella prevenzione dei tumori.

Mutazioni germinali (cioè presenti in tutte le cellule del corpo e potenzialmente trasmissibili alla prole) di questo gene sono associate alla Sindrome di Li-Fraumeni (LFS). La LFS è una rara malattia ereditaria che aumenta il rischio di sviluppare tumori multipli (ovvero più tumori indipendenti nel corso della vita) e a insorgenza precoce. Tra i tumori riconosciuti come caratteristici della LFS vi sono i sarcomi dei tessuti molli o osteosarcomi (ovvero tumori particolarmente aggressivi dei tessuti molli o delle ossa), tumori al seno, tumori cerebrali e tumori delle ghiandole surrenali. Inoltre, i pazienti con LFS possono sviluppare anche altri tipi di tumori e hanno un alto rischio di sviluppare tumori soprattutto se sottoposti a trattamenti radioterapici che possono danneggiare ulteriormente il DNA.

Identificare le persone portatrici di mutazioni germinali del gene *TP53* è quindi fondamentale per permettere a loro e ai familiari a rischio, identificati attraverso il *cascade screening* (cioè un test genetico eseguito per la ricerca della mutazione identificata in famiglia prima sui familiari più stretti e poi, se necessario, su quelli più lontani) di accedere a misure preventive, come controlli regolari o, ove applicabile, interventi chirurgici per ridurre il rischio di tumori.

In passato, il test genetico del gene *TP53* veniva eseguito solo in caso di un forte sospetto di LFS, basandosi su specifici criteri clinici dipendenti dalla storia clinica personale e familiare del paziente, ad esempio la presenza di tumori caratteristici della LFS, soprattutto se ad insorgenza precoce, anche durante l'infanzia o l'adolescenza, o multipli. In queste situazioni, veniva analizzato esclusivamente il gene *TP53* attraverso il cosiddetto approccio Single Gene Testing (SGT), cioè l'analisi di un solo gene.

Uno dei tumori più comuni legati alla LFS è il tumore al seno. Oggi, per i casi di tumore al seno diagnosticati in età particolarmente giovane, si raccomanda di eseguire il test genetico del gene *TP53* insieme a quello di altri geni associati al tumore al seno. Per esempio, il test genetico del gene *TP53* viene suggerito se la diagnosi avviene prima dei 30 anni o talvolta, in casi che presentino specifiche caratteristiche del tumore, anche prima dei 36 anni.

Di conseguenza, negli ultimi anni, con l'introduzione nella pratica clinica di pannelli multigene (MGPT), cioè test genetici che analizzano contemporaneamente più geni, il gene *TP53* viene analizzato anche in persone per le quali non vi è un chiaro sospetto di LFS, ad esempio pazienti con un tumore al seno diagnosticato in giovane età. Questo nuovo approccio ha portato a identificare mutazioni germinali del gene *TP53* anche in individui che non presentavano le caratteristiche tipiche della LFS, rendendo più complessa sia l'interpretazione dei risultati sia la gestione clinica dei pazienti e dei loro familiari.

Presso lo IEO è attivo da qualche anno l'High Risk Centre (HRC), un centro specializzato nell'identificazione e nella gestione di persone e famiglie con un alto rischio ereditario di sviluppare tumori, tra cui anche coloro che hanno una mutazione nel gene *TP53*. Questo Centro segue un approccio multidisciplinare: un *team* di specialisti (tra cui, in particolare, genetisti, oncologi di prevenzione, *genetic counsellor*, case manager e biologi) lavora insieme per offrire alle persone a rischio e ai loro familiari un piano preventivo personalizzato. Altre figure specialistiche (tra cui, ad esempio, radiologi, senologi, ginecologi, gastroenterologi, dermatologi, patologi) sono coinvolte nella presa in carico offerta dall'HRC. Negli anni, oltre 1.000 pazienti sono stati indirizzati alla consulenza genetica per l'analisi del gene *TP53* presso la Divisione di Prevenzione e Genetica Oncologica dello IEO. Nella maggior parte dei casi, i pazienti sono giunti alla consulenza in quanto affetti da tumore della mammella.

Questo studio ha l'obiettivo di determinare quanti soggetti portatori di mutazioni del gene *TP53* sono stati identificati nel corso degli anni nella casistica IEO, principalmente composta da pazienti affetti da tumore della mammella, confrontando l'approccio SGT (analisi di un singolo gene) con l'approccio MGPT (analisi di più geni). Inoltre, lo studio si propone di valutare l'adesione dei portatori di mutazioni del gene *TP53* al programma di prevenzione proposto nell'ambito dell'HRC dello IEO e il livello di aderenza al *cascade screening* nelle famiglie in cui è stata identificata una mutazione del gene *TP53*.

Si tratta di uno studio monocentrico (solo pazienti IEO), retrospettivo (utilizzando dati clinici e genetici già acquisiti in passato durante i percorsi di diagnosi e/o cura) e non profit.

I dati raccolti saranno inseriti in un database dedicato e saranno trattati in modalità codificata o pseudonimizzata (senza elementi che consentano un'identificazione diretta con la persona interessata). L'accesso al database per la raccolta e l'analisi dei dati sarà garantito solo a professionisti autorizzati e per il tempo strettamente necessario alla durata dello studio.

IEO, in qualità di Istituto di Ricerca e Cura a Carattere Scientifico – IRCCS - si avvale anche della base giuridica prevista dalla normativa vigente in materia di protezione dei dati personali: questa consente agli IRCCS di utilizzare i dati raccolti per finalità di cura (uso primario) per perseguire finalità di ricerca scientifica (uso secondario) senza un consenso specifico dei pazienti, ma previa valutazione dei rischi resa pubblica (per intero o per estratto) nonché informativa dello studio (il presente documento) anch'essa resa pubblica per la durata dello studio.

Il titolare del trattamento è l'Istituto Europeo di Oncologia con sede in Via Ripamonti 435, 20141 Milano.

Lo studio è stato valutato e autorizzato da un organismo indipendente "Data Governance Board Studi Retrospettivi IEO" considerando la rilevanza scientifica dello studio, la pertinenza con le linee di ricerca dell'Istituto, e il rapporto rischi-benefici dal punto di vista scientifico, etico-morale e in tema di protezione dei dati personali.

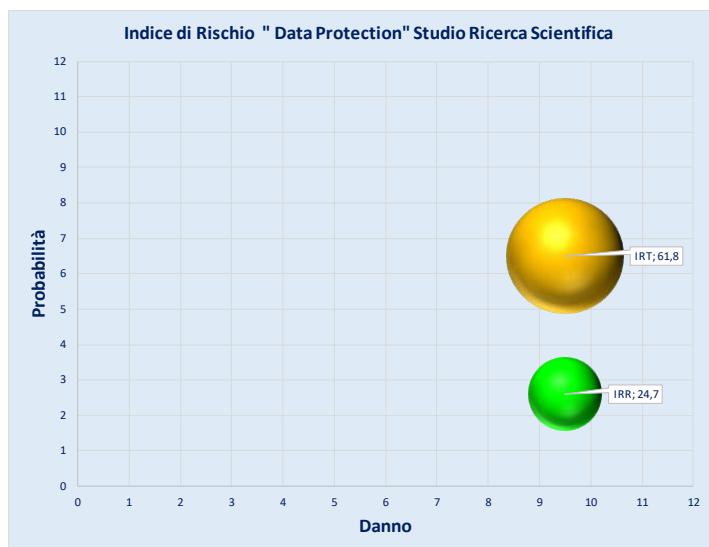
La Direzione Scientifica

Note

- ❖ **Questa sintesi** è volutamente **scritta in modo narrativo** cercando di ridurre al minimo l'utilizzo di termini tecnici da "addetti ai lavori" e **sintetico** senza rinunciare ad essere esaurienti sugli aspetti sostanziali relativi al perché viene effettuato lo studio, quali sono i suoi obiettivi, quali i soggetti coinvolti. L'intento del gruppo di lavoro IEO che ha definito questo standard di comunicazione e trasparenza, composto da esperti in ricerca, medici, bioeticisti e giuristi, è quello di **facilitare la comprensione per tutti i pazienti o aventi diritto in merito**.
- ❖ Per gli **ulteriori elementi informativi in tema di protezione dei dati personali** può accedere al nostro sito internet www.ieo.it all'area "RICERCA" situata sulla home page, all'interno della quale troverà una sezione dedicata in modo specifico agli studi osservazionali retrospettivi (uso secondario dati e campioni).
- ❖ Per **far valere i suoi diritti** in tema di accesso, rettifica, cancellazione, limitazione, tempi di conservazione, opposizione, portabilità dei dati personali; o per conoscere come esercitare il suo diritto di reclamo ad una autorità di controllo, può rivolgersi direttamente al Responsabile Protezione Dati Personali IEO: privacy@ieo.it; direzione.sanitaria@ieo.it; PEC direzionesanitariaieo@pec.it

ESTRATTO SINTETICO VALUTAZIONE DEI RISCHI (Data Protection Impact Analysis "DPIA" art. 35 e 36 GDPR)

L'Istituto ha adottato uno specifico modello di valutazione dei rischi appositamente ideato per la ricerca scientifica ancorato a registro trattamenti, che bilancia esautività (racogliere tutte le informazioni utili) con sostenibilità (concreto utilizzo nella pratica gestionale). Particolare attenzione è stata dedicata agli studi retrospettivi (uso secondario di dati e campioni), mediante la creazione da parte dell'Istituto di un "Data Governance Board" dedicato, chiamato ad esaminare, discutere e autorizzare o meno ogni singola proposta di studio, alla luce delle informazioni presenti nel registro trattamenti e nella valutazione dei rischi correlata. Nell'estratto sintetico viene riportata solo la parte riepilogativa schematica, restando disponibili presso la Direzione Scientifica la valutazione dei rischi in versione integrale. La sintesi grafica sotto rappresentata si basa noti modelli di risk management con indice di rischio (IR) calcolato moltiplicando Probabilità (P) accadimenti eventi indesiderati X Danno (D) per gli interessati con $IR = P \times D$. Gli indici di rischio sono due: il primo è l'Indice di Rischio Teorico (IRT) che considera P e D ipotetici alla luce della caratteristiche del progetto senza considerare le misure organizzative, tecniche e contrattuali; il secondo è l'Indice di Rischio Reale (IRR) che tiene conto delle azioni di contenimento dei rischi adottate (risk adjustment) che influenzano e riducono le probabilità di accadimento (P) e conseguentemente modificano lo score complessivo dell'indice di rischio.



Elementi che condizionano SCORE PROBABILITA'		
Punteggio	Descrizione	
☒	4	Studio Monocentrico
☐	4,5	Studio Multicentrico (IEO partecipante e Promotore Italia - UE)
☐	5,5	Studio Multicentrico (IEO partecipante e promotore extra UE)
☐	5	Studio Multicentrico (IEO promotore)
☐	1	Partner scientifici Extra-UE
☐	1	Partner industriali UE
☐	2	Partner industriali extra-UE
☐	1	Studio Interventistico e/o Osservazionale Prospettico
☒	2,5	Studio Osservazionale Retrospettivo
☐	2,5	Studio Osservazionale Prospettico e Retrospettivo
☐	1,5	Assenza consenso ed impossibilità acquisizione* (ove necessario per legge e/o su indicazione DGB retrospettivi)
6,5		

Elementi che condizionano SCORE DANNO		
Punteggio	Descrizione	
☒	1	Dati personali
☒	3	Dati stato di salute
☒	1,5	Dati Genetici
☐	0,5	Altre tipologie dati particolari
☐	1	Campioni Biologici
☐	2,5	< 100
☐	3	101-500
☐	3,5	501-1000
☒	4	> 1.000
SCORE totale DANNO (voci selezionate)		
9,5		

* la presenza di uno degli elementi contraddistinti da asterisco comportano un passaggio obbligato al Comitato Etico

Probabilità (P): Scala crescente

Danno (D): Scala crescente

Indice di Rischio (IR)= P x D : Scala 1 - 100 (divisa in 5 diversi range colore)

Range	Livello	Azioni da intraprendere oltre le misure di contenimento già previste
IR 1-20	Molto Basso	Nessuna
IR 21-40	Basso	Monitoraggio
IR 41-60	Medio	Monitoraggio rafforzato (qualora sia presenti fattori evidenziati da asterisco è necessario passaggio in CE anche per livello medio)
IR 61-80	Elevato	Studio realizzabile solo previa discussione in Comitato Etico e condivisione con Autorità Garante
IR 81-100	Molto Elevato	Studio non realizzabile

PROGETTO CODICE UID 5143

DENOMINAZIONE Test genetico del gene TP53: identificazione, caratterizzazione e presa in carico di pazienti e famiglie ad alto rischio oncologico

SCORE

Score Probabilità (P) senza azioni di contenimento **6,5** correlato ai punteggi degli elementi che influenzano la probabilità

ESITO VALUTAZIONE DPO (DATA PROTECTION OFFICER) o DGB (DATA GOVERNANCE BOARD per studi retrospettivi)

Il modello di valutazione dei rischi scelto è di tipo semi-automatico; ossia fondato su parametri oggettivi e score numerici di probabilità e danno per il calcolo dell'indice di rischio con indicazione in questo spazio di una valutazione del DPO o del DGB chiamato/i a stimare in quale % si riduce lo score probabilità a seguito delle azioni di contenimento dei rischi. La definizione degli score è stata pensata e calibrata per dare rilevanza ed attenzioni anche a studi monocentrici con solo dati personali-particolari (stato di salute) e con numero limitato di pazienti. La riduzione dell'indice di rischio mediante le azioni di contenimento dei rischi ha un range % massimo condizionato, voluto appositamente, per evitare che un progetto con indice di rischio IRT Molto Elevato possa subire una eccessiva riduzione dell'indice di rischio con conseguente mancato monitoraggio rafforzato. Un'ulteriore accortezza è dovuta alla presenza di elementi che se presenti (ad esempio assenza consenso ove necessario con impossibilità di acquisirlo) comportano necessariamente un passaggio al Comitato Etico indipendentemente dall'indice di rischio finale.

- ☐ riduzione 30%
- ☐ riduzione 40%
- ☐ riduzione 50%
- ☒ riduzione 60% Applicabile solo previsto utilizzo esclusivo CLINICAL DATA PLATFORM e solo se IRT (Indice di Rischio Teorico) ≤ 80
- ☐ range personalizzato (da motivare):

Eventuali ulteriori misure di contenimento dei rischi prescritte:

Score Probabilità (P) considerando azioni di contenimento	2,6	correlato alla % di riduzione delle probabilità scelta dal DPO
Score Danno (D)	9,5	correlato ai punteggi degli elementi che influenzano il danno
Indice di Rischio Teorico (IRT) senza azioni di contenimento	61,8	moltiplicazione P X D
Indice di Rischio Reale (IRR) con azioni di contenimento	24,7	moltiplicazione P X D

LO STUDIO E' STATO VALUTATO DAL DATA GOVERNANCE BOARD (studio retrospettivo)

- ☐ APPROVATO
- ☒ APPROVATO: SOTTOPOSTO A VALUTAZIONE DEL COMITATO ETICO
- ☐ SOSPESO: RICHIESTI CHIARIMENTI e/o DOCUMENTAZIONE AGGIUNTIVA
- ☐ SOSPESO: SOTTOPOSTO A VALUTAZIONE DEL COMITATO ETICO
- ☐ SOSPESO: SOTTOPOSTO A VALUTAZIONE DELL'AUTORITA' GARANTE
- ☐ RESPINTO

Note:

Per retrospettivi indicare la Data della seduta del Data Governance Board:

17-set-25

Qualora lo studio dovesse modificarsi in itinere in modo tale da incidere su Probabilità o Danno, dovrà essere aggiornato il registro trattamenti e rivista la valutazione dei rischi tenendo traccia delle diverse valutazioni effettuate nel tempo.