

I test molecolari in oncologia



ALLEANZA
CONTRO
IL CANCRO

in collaborazione con



aimac
informa per aiutare
a vivere con il cancro

Negli ultimi anni, la ricerca ha compiuto progressi importanti nel campo della cura dei tumori, arrivando a una svolta tanto nella diagnosi, quanto nella terapia. Fondamentale da questo punto di vista è la conoscenza del DNA.

Qual è stato l'approccio alla terapia dei tumori fino a oggi?

Fino a pochi anni fa, tutti i tumori originanti nello stesso organo e costituiti dallo stesso tipo cellulare (stabilito dallo studio del tessuto tumorale al microscopio) erano considerati un'unica malattia. La diagnosi e la terapia erano decise, sostanzialmente, in base a tre parametri fondamentali: tipo cellulare, dimensioni del tumore e presenza/assenza di metastasi nei linfonodi regionali o a distanza.

I progressi della ricerca hanno contribuito a migliorare notevolmente la conoscenza delle caratteristiche biologiche dei tumori, per cui oggi sappiamo con certezza che tumori costituiti da cellule morfologicamente e istologicamente uguali possono in realtà essere diversi dal punto di vista molecolare e funzionale e di questo si deve tenere conto anche nella scelta di terapie sempre più mirate. La conoscenza delle caratteristiche biologiche dei tumori consente di riconoscere le alterazioni dei meccanismi molecolari che sono alla base del comportamento anomalo della cellula tumorale. Ciò ha reso possibile l'individuazione di nuovi bersagli molecolari che hanno favorito lo sviluppo di nuove terapie definite per questo 'a bersaglio molecolare'.

Che cos'è il DNA?

Ogni cellula del nostro organismo contiene una struttura che si chiama **nucleo**. Il nucleo è il centro di controllo,

che programma e coordina le varie attività della cellula, e soprattutto contiene l'acido desossiribonucleico, meglio noto come **DNA**, una molecola a forma di doppia elica che è in grado di trasferire da una generazione all'altra l'intero patrimonio genetico. La molecola di DNA contiene tutte le informazioni indispensabili per produrre le migliaia di proteine presenti nel nostro corpo.

Che cos'è un gene?

Un gene è l'unità ereditaria localizzata nei **cromosomi**, che attraverso l'interazione con l'ambiente interno ed esterno determina lo sviluppo di uno specifico carattere (colore degli occhi e dei capelli, velocità di coagulazione del sangue, ecc.) o **fenotipo**.

Le scoperte della genetica e della biologia molecolare hanno portato a definire un gene come unità di trascrizione, vale a dire un segmento di DNA che fornisce l'informazione che consente all'acido ribonucleico (**RNA**) di convertire le informazioni genetiche in proteine responsabili dei fenotipi.



Che cosa sono le mutazioni genetiche?

La struttura fondamentale di una molecola di DNA è data da una sequenza di 'lettere' molecolari con un ordine prestabilito. Se quest'ordine cambia per l'azione di fattori esterni (tra questi agenti ossidanti, ad esempio alcune sostanze prodotte nel fumo di sigaretta; alcuni chemioterapici; le radiazioni ad alta energia, come i raggi X e UV) o per caso, si hanno le cosiddette mutazioni. In sostanza, si tratta di 'errori' nella sequenza del DNA che diventano permanenti nelle cellule in cui si verificano e che vengono trasmesse alle cellule figlie.

Che differenza c'è tra mutazioni germinali e mutazioni somatiche?

La differenza tra i due tipi di mutazioni dipende dalle cellule in cui si manifestano le alterazioni della sequenza del DNA.

Le **mutazioni germinali** si verificano nelle cellule germinali, le cellule specializzate nella produzione dei gameti, le cellule sessuali. In seguito alla fecondazione, un gamete contenente una mutazione la trasmette al nuovo organismo. Le mutazioni germinali si trasmettono di genitore in figlio.



Le **mutazioni somatiche** si verificano nelle cellule del soma (organismo). In seguito alla divisione cellulare, tali mutazioni si trasmettono alle cellule figlie e da queste alla loro discendenza. A differenza delle mutazioni germinali, le mutazioni somatiche non si trasmettono di genitore in figlio. In parole semplici, se una mutazione in una singola cellula della pelle produce una chiazza cutanea, questa non sarà trasmessa ai figli.

Tutte le mutazioni sono patologiche?

No. Le mutazioni sono eventi frequenti durante la normale replicazione del DNA. Data la grande dimensione del genoma umano, di cui i geni costituiscono solo una parte davvero minore, la probabilità che una mutazione coinvolga un gene e che porti a un'alterazione importante della funzione della relativa proteina è molto bassa. Pertanto, vengono spesso identificate delle mutazioni irrilevanti ai fini clinici ed è importante conoscerne l'esistenza per non generare ingiustificate preoccupazioni. In genere, proprio per questo motivo vengono riportate soltanto le mutazioni di significato clinico chiaro.

Quali geni sono interessati dalle mutazioni che danno origine ai tumori?

Due sono i gruppi di geni interessati dalle mutazioni che contribuiscono a dare origine ai tumori: gli oncogeni e i geni oncosoppressori.

Gli **oncogeni** sono geni in grado di dare origine a un tumore attraverso un meccanismo di mutazione che altera il processo cellulare che dovrebbero controllare.

I **geni oncosoppressori** hanno la funzione di 'sopprimere' l'alterazione inappropriata del processo

cellulare o, più in generale, la trasformazione neoplastica. La loro funzione è quindi opposta a quella degli oncogeni. I meccanismi che regolano questi processi si reggono su un delicato equilibrio tra l'azione di entrambi i gruppi di geni.

L'identificazione nei tumori di alcune anomalie genetiche, soprattutto quelle a carico degli oncogeni, è importante ai fini della diagnosi, della prognosi e della terapia.

Perché è importante conoscere le mutazioni genetiche in oncologia?

Conoscere le mutazioni del DNA nei tumori è fondamentale per individuare alterazioni specifiche che possono orientare le scelte terapeutiche o nuovi bersagli molecolari per terapie innovative, come pure per perfezionare la nostra capacità di personalizzare il trattamento, anche con terapie già esistenti.

Quali mutazioni genetiche sono state finora identificate e in quali tumori?

Mutazioni genetiche di significato clinico chiaro sono state identificate in molte patologie tumorali.

Un esempio le mutazioni del gene EGFR per il tumore del polmone e del gene KRAS per il tumore del colon. In alcuni casi si è visto anche che le scelte terapeutiche possono essere orientate verso forme di tumore diverse da quelle in cui le mutazioni sono state originariamente identificate. Un esempio sono le mutazioni del gene BRAF, identificate di routine in quasi il 50% dei melanomi e utili per la scelta della terapia più efficace (inibitori di BRAF). Studi successivi hanno stabilito che anche il tumore del polmone, alcune forme di tumori cerebrali e alcune rare forme di leucemia possono

giovarsi degli stessi farmaci, purché sia presente la medesima mutazione.

Esistono poi alterazioni germinali (BRCA1/2, EGFR in polmone e KRAS nel colon) che hanno un alto valore clinico sia perché in grado di esprimere il rischio di sviluppare alcuni tumori come quelli della mammella, dell'ovaio, della prostata o del pancreas, sia perché in grado di predire l'efficacia di alcune classi di farmaci (come gli inibitori di PARP).

Che cosa sono le terapie a bersaglio molecolare?

Le terapie a bersaglio molecolare hanno origine dalle ricerche più recenti. Il loro meccanismo di azione si basa sulla capacità di alcuni farmaci di legarsi specificamente ai bersagli molecolari identificati nelle cellule tumorali e di bloccarli.

Questi bersagli sono preminentemente le proteine generate da oncogeni mutati. Le terapie a bersaglio vanno quindi a colpire i meccanismi responsabili della crescita delle cellule tumorali. Per questo motivo sono definite anche terapie 'mirate'.

Questo particolare meccanismo ne rende altamente selettiva l'azione, contrariamente a quanto avviene con la chemioterapia tradizionale, che agisce bloccando la crescita sia delle cellule tumorali sia delle cellule normali, generando in tal modo importanti effetti collaterali che ne limitano l'utilizzo e, di conseguenza, l'efficacia.

L'azione più specifica delle terapie a bersaglio molecolare contro le cellule tumorali non solo ne migliora l'efficacia, ma ne limita notevolmente gli effetti collaterali, con un conseguente miglioramento della qualità della vita del paziente.



Perché è importante la diagnostica molecolare?

Le terapie a bersaglio molecolare possono essere utilizzate soltanto se nelle cellule tumorali o, in alcuni casi, nel sangue o in altri campioni biologici prelevati dal paziente si rileva la presenza di alcuni specifici 'marcatori' diagnostici, che indicano, a loro volta, la presenza, nel tumore, di uno o più bersagli molecolari. Se questi sono assenti, il paziente non può essere sottoposto alla terapia mirata e verrà, pertanto, trattato con le terapie disponibili più adatte al suo caso. Per questo è indispensabile una diagnosi accurata delle caratteristiche molecolari del tumore, che consenta di identificare i pazienti le cui cellule tumorali presentano la mutazione genetica per la quale è disponibile un farmaco specifico e che possono, pertanto, trarre beneficio dal trattamento.

Negli ultimi anni, le metodologie diagnostiche si sono evolute di pari passo con i farmaci e oggi sono disponibili test molecolari in grado di individuare gli specifici marcatori indicativi di risposta a una determinata terapia a bersaglio molecolare.

Perché sono importanti le analisi di diagnostica molecolare multigene?

Dal punto di vista delle caratteristiche biologiche, ogni tumore è un caso a sé. Ciò significa che anche tumori apparentemente molto simili all'esame istologico possono essere in realtà molto diversi. Ciò si deve al fatto che le alterazioni che causano la trasformazione delle cellule sane in tumorali sono molteplici, e ogni singolo tumore è il risultato di una combinazione specifica di alterazioni anche nello stesso tessuto di origine. A ciò si aggiunga che, come già affermato, è ormai assodato come vi sia un'elevata eterogeneità molecolare e funzionale anche all'interno dello stesso tumore e che tale eterogeneità cambi con la progressione della malattia. Si ritiene che l'eterogeneità, nelle sue due forme (tra tumori istologicamente apparentemente simili o all'interno di una stessa malattia), sia la causa della differente risposta al trattamento farmacologico non solo da parte di pazienti diversi, ma anche delle differenti aree dello stesso tumore e che abbia un impatto notevole sulla terapia e sulla risoluzione della malattia.

Per questo è importante identificare simultaneamente tutte le possibili mutazioni che sono alla base della trasformazione tumorale e più ricorrenti a livello delle cellule neoplastiche in modo da poter associare più farmaci a bersaglio molecolare tra loro con l'obiettivo di raggiungere una terapia quanto più personalizzata ed efficace possibile.

Che cos'è il sequenziamento del DNA?

Il sequenziamento del DNA è il processo che permette di determinare l'ordine delle 'lettere' (nucleotidi) che compongono una molecola di DNA. La sequenza del

DNA è l'insieme di nucleotidi letti nel giusto ordine. Nel DNA sono presenti 4 tipi di nucleotidi, contenenti una delle basi: A, G, C e T. Il sequenziamento ci consente quindi di identificare le mutazioni, confrontando la sequenza di lettere che otteniamo dal genoma tumorale in una certa posizione della mappa del genoma (ad esempio GCT**A**) con una sequenza di riferimento, considerata normale (ad esempio GCT**C**). In questo esempio, diremo che la C in posizione 4 è mutata in una A nel tumore.

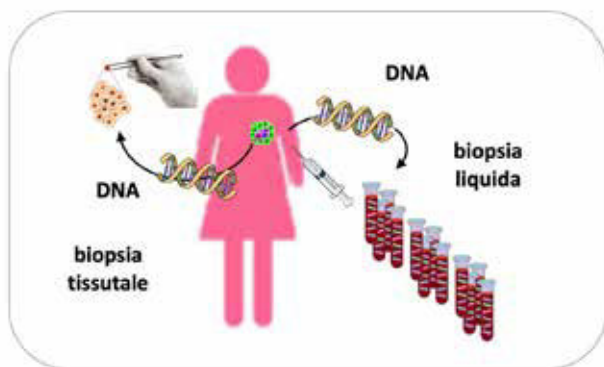
Che cos'è il sequenziamento ad alta processività del DNA?

Le metodologie di sequenziamento del DNA sono in continua evoluzione e permettono oggi di determinare rapidamente e simultaneamente perfino l'intero patrimonio genetico di un individuo a costi sempre più bassi. Il sequenziamento ad alta processività del DNA consente un'analisi sempre più completa delle alterazioni molecolari all'interno del singolo tumore, aumentando le possibilità di una valutazione diagnostica del paziente più specifica e individualizzata.

Che cos'è la biopsia liquida?

La biopsia liquida consiste in un semplice prelievo di sangue venoso sul quale possono essere eseguite analisi molecolari (ad esempio il sequenziamento del DNA rilasciato nel sangue dalle cellule tumorali) quando non è possibile disporre di tessuto tumorale o non si vuole sottoporre il paziente a un nuovo esame invasivo come la biopsia tradizionale.

L'eterogeneità che contraddistingue le cellule tumorali può manifestarsi non solo tra tumori istologicamente apparentemente simili o all'interno di una stessa malattia quando è in progressione, ma anche sotto



Biopsia tissutale (a sinistra) e biopsia liquida (a destra) consentono entrambe di analizzare il DNA: la prima lo fa su un frammento di tessuto, la seconda su un semplice campione di sangue.

forma di alterazioni genetiche che si manifestano nel tempo. Ciò è anche il risultato della naturale tendenza del tumore a sviluppare nuove mutazioni per l'effetto selettivo legato all'azione della terapia o all'espansione di sottogruppi di cellule tumorali inizialmente presenti in bassa percentuale; la conseguenza è la perdita, talvolta in tempi molto rapidi, dell'efficacia del trattamento.

Diventa quindi indispensabile adattare la terapia alla continua evoluzione del tumore, e la biopsia liquida fornisce una metodica non invasiva per monitorare con alta efficienza l'emergenza di nuove mutazioni, perché nel sangue sono contenute piccole quantità di DNA e altri biomarcatori, rilasciati dai tumori. La biopsia liquida può consentire di identificare precocemente la ricaduta o progressione della malattia e di riconoscere mutazioni responsabili di resistenza ai farmaci, ma anche la comparsa di nuove vulnerabilità per il tumore. Quindi, la biopsia liquida offre la possibilità di individuare nuove terapie per riguadagnare l'efficacia terapeutica perduta a causa delle contromisure 'difensive' adottate dal tumore. La biopsia tradizionale su tessuto continua ad avere la sua importanza nell'ambito delle procedure diagnostiche.

Quali sono i possibili scenari dopo le analisi multigene e la biopsia liquida?

Il risultato dell'analisi multigene e della biopsia liquida può aprire nuovi scenari:

- 1.** è stata identificata una mutazione che ha contribuito all'origine del tumore ed è disponibile un farmaco specifico che ne contrasta gli effetti, per cui il paziente viene avviato al trattamento con questa terapia;
- 2.** è stata identificata una mutazione che ha contribuito all'origine del tumore ed è disponibile un farmaco specifico che ne contrasta gli effetti, ma solo a livello di sperimentazione clinica, per cui al paziente viene proposto di entrare in uno studio clinico;
- 3.** è stata identificata una mutazione che ha contribuito all'origine del tumore ed è disponibile un farmaco specifico che ne contrasta gli effetti, ma non in Italia, per cui il paziente viene avviato al trattamento con le terapie al momento disponibili a meno che, a sue spese, non sia grado di procurarsi il farmaco;
- 4.** è stata identificata una mutazione che ha contribuito all'origine del tumore, ma non è ancora disponibile un farmaco in grado di contrastarne gli effetti, per cui il paziente viene avviato al trattamento con le terapie al momento disponibili.

Quali sono le prospettive per il paziente?

I nuovi saggi multigene su biopsia convenzionale tissutale e su biopsia liquida sul sangue sono quindi in grado di espandere l'orizzonte delle terapie oncologiche. Ci sono molte speranze, ma solo il tempo e gli studi

clinici controllati confermeranno se e in quali tumori questa nuova pratica, fortemente voluta dalla comunità scientifica internazionale, si tradurrà in un effettivo e immediato vantaggio per i pazienti.

Che cosa deve esigere il paziente durante il trattamento?

Prima del trattamento, il paziente deve essere informato in maniera esaustiva sulle sue condizioni di salute, sulle differenti opzioni terapeutiche possibili per il suo caso e, soprattutto, sulle conseguenze e sugli eventuali rischi della terapia. Questo è indispensabile affinché possa esprimere un consenso consapevole firmando l'apposito modulo.

Va comunque sottolineato come alcuni test molecolari vengano proposti con finalità esclusivamente esplorative a scopo di ricerca e/o non siano associati a un trattamento specifico. In tali casi l'esito del test non influenza il trattamento concordato con il medico, e pertanto l'informativa associata al test può non contenere informazioni su interventi terapeutici specifici. L'assenza di un eventuale trattamento associato viene di norma esplicitata nell'informativa.

Il rapporto di fiducia tra il paziente e il medico che insieme all'équipe multidisciplinare lo prende in carico è fondamentale, ma è altrettanto indispensabile un approccio olistico, globale, che tenga conto non soltanto delle caratteristiche biologiche del tumore, ma anche delle condizioni fisiche e psichiche del paziente.

La medicina che tiene conto delle specifiche caratteristiche biologiche del tumore è una medicina 'di precisione', ma solo quando la persona è valutata nella sua globalità, allora si può parlare, veramente, di medicina 'personalizzata'.

Glossario

Biopsia liquida

semplice prelievo di sangue venoso sul quale possono essere eseguite analisi molecolari (ad esempio il sequenziamento del DNA rilasciato nel sangue dalle cellule tumorali) quando non è possibile disporre di tessuto tumorale o non si vuole sottoporre il paziente a un nuovo esame invasivo come la biopsia tradizionale.

Cromosoma

struttura a forma di bastoncino composta da DNA e da specifiche proteine. Nell'uomo, il corredo cromosomico è formato da 46 cromosomi suddivisi in 23 coppie, una sola delle quali contiene informazioni genetiche specifiche per la caratterizzazione sessuale dell'individuo.

DNA

acido desossiribonucleico, molecola a forma di doppia elica in grado di trasferire l'intero patrimonio genetico da una generazione alla successiva. Una molecola di DNA è composta da una sequenza di lettere (nucleotidi) in un ordine ben preciso e contiene tutte le informazioni indispensabili per produrre le migliaia di proteine presenti nel nostro corpo.

Fenotipo

insieme dei caratteri morfologici e funzionali di un organismo determinati dall'interazione fra la sua costituzione genetica e l'ambiente.

Gene

unità ereditaria localizzata nei cromosomi (v. sopra), che determina lo sviluppo dei caratteri di un individuo. Oggi si considera come unità di trascrizione costituita da un segmento di DNA che fornisce l'informazione che consente all'RNA (v. sotto) di convertire le informazioni genetiche in proteine.

Gene oncosoppressore

gene che ha la funzione di 'sopprimere' l'alterazione

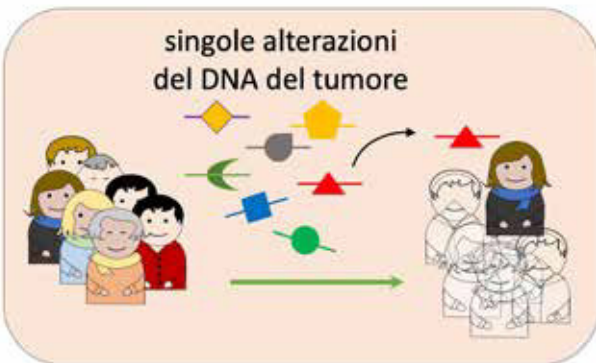
inappropriata del processo cellulare o, più in generale, la trasformazione neoplastica. La sua funzione è opposta a quella di un oncogene: in genere facilita l'insorgenza di un tumore attraverso l'acquisizione di una mutazione che riduce la funzione della proteina codificata.

Genoma

rappresenta la totalità del DNA o dell'RNA di un organismo biologico. Si compone di una parte codificante, ossia i geni, e di una non codificante, le cui funzioni sono ancora poco conosciute.

Mutazione

alterazione dell'ordine prestabilito delle lettere che costituiscono la sequenza del DNA per l'azione di fattori esterni (tra questi agenti ossidanti, ad esempio alcune sostanze prodotte nel fumo di sigaretta; alcuni chemioterapici; le radiazioni ad alta energia, come i raggi X e UV) o per caso. Tali 'errori' diventano permanenti nelle cellule in cui si verificano e vengono trasmessi alle cellule figlie. Le mutazioni sono di due tipi: le mutazioni germinali interessano le cellule germinali e si trasmettono di genitore in figlio; le mutazioni somatiche interessano le cellule dell'organismo e non si trasmettono di genitore in figlio.



Riconoscere l'alterazione del DNA del tumore è importante per scegliere per ogni paziente la terapia più efficace in presenza di quel tipo di alterazione.

Nucleo

struttura di forma pressoché sferica che è il centro di controllo, che programma e coordina le varie attività della cellula. Contiene il DNA (v. sopra).

Nucleotide

unità che compone una molecola di DNA; è composta da una molecola di acido fosforico, una di desossiribosio (uno zucchero) e una base azotata; le basi azotate sono quattro: adenina (A), timina, (T), guanina (G) e citosina (C).

Oncogene

gene in grado di dare origine a un tumore attraverso l'acquisizione di una mutazione che, in genere, potenzia la funzione della proteina codificata.

RNA

acido ribonucleico, molecola presente nel nucleo e nel citoplasma di tutte le cellule. Come per il DNA, una molecola di RNA è una sequenza di nucleotidi e partecipa in vari ruoli ai processi di codifica, decodifica, regolazione ed espressione dei geni.

Sequenziamento del DNA

processo che permette di determinare l'ordine delle 'lettere' (nucleotidi) che compongono una molecola di DNA.

Terapie a bersaglio molecolare

farmaci che agiscono legandosi specificamente ai bersagli molecolari (proteine generate da oncogeni mutate) identificati nelle cellule tumorali e che sono quindi in grado di bloccarli. Questo particolare meccanismo ne rende altamente selettiva l'azione.



Alleanza Contro il Cancro (ACC) è la più grande organizzazione di ricerca oncologica italiana. È stata fondata nel 2002 dal Ministero della Salute. Ne fanno parte attualmente 27 istituti di ricovero e cura a carattere scientifico (IRCCS) in campo oncologico, Aimac, Italian Sarcoma Group, Fondazione CNAO e l'Istituto Superiore di Sanità.

La missione di ACC è promuovere la rete tra centri oncologici con finalità di ricerca primariamente clinica e traslazionale per 'portare al letto del paziente' le innovazioni diagnostiche e le più avanzate procedure terapeutiche.

Massimizzare l'utilizzo in ambito clinico delle opportunità offerte dalla diagnostica molecolare rappresenta una delle principali finalità delle attività di ACC. Affinché ciò avvenga è necessario che i pazienti degli IRCCS associati partecipino a studi clinici mirati che prevedano l'utilizzo di farmaci innovativi somministrati solo successivamente a un'analisi accurata dei biomarcatori predittivi.

L'obiettivo è di portare molto rapidamente la medicina personalizzata di eccellenza nell'oncologia nazionale, con la potenzialità di ridurre in prospettiva la spesa farmaceutica attraverso un aumento consistente dell'appropriatezza dell'uso dei nuovi farmaci.

In linea con quanto descritto, uno dei nove gruppi di lavoro che operano all'interno di ACC (Working Group ACC Genomics) è impegnato nello sviluppo di test diagnostici molecolari multigene. In un primo progetto pilota, è già stato sviluppato un test di sequenziamento

multigenico per il tumore del polmone che valuta varie alterazioni geniche che promuovono la crescita cellulare e che sono bersaglio di specifici farmaci. È attualmente in corso uno studio prospettico, aperto in vari centri italiani, per la validazione clinica di questo test. Successivamente, ha sviluppato ulteriori test di sequenziamento multigenico, tra cui il pannello 'GerSom', avente l'obiettivo di identificare uno spettro molto più ampio di alterazioni molecolari, includendo quelle tipiche di numerosi altri tumori oltre a quello polmonare, nonché le alterazioni associate al rischio ereditario.

L'intenzione è quella di sviluppare un unico test valido per tutti i principali tumori e per le varie fasi della malattia, dalla prevenzione alla terapia degli stadi più avanzati.

Elenco centri afferenti ACC

- Aimac Associazione italiana malati di cancro, parenti e amici
- **Roma**
- Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia IRCCS -
Reggio Emilia
- Centro di Riferimento Oncologico (CRO) IRCCS - **Aviano (PN)**
- CNAO Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica - **Pavia**
- Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - **Milano**
- Fondazione IRCCS Istituto Neurologico Carlo Besta - **Milano**
- Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo - **Pavia**
- Fondazione Mondino Istituto Neurologico Nazionale IRCCS
- **Pavia**
- IDI Istituto Dermopatico dell'Immacolata IRCCS - **Roma**
- IEO Istituto Europeo di Oncologia IRCCS - **Milano**

- IRCCS CROB - **Rionero in Vulture (PZ)**
- IRCCS Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli - **Roma**
- IRCCS Ospedale Policlinico San Martino - **Genova**
- IRCCS Ospedale San Raffaele - **Milano**
- IRCCS Saverio De Bellis - **Castellana Grotte (BA)**
- IRCCS SDN Istituto di Ricerca Diagnostica e Nucleare - **Napoli**
- IRE Istituto Nazionale Tumori Regina Elena IRCCS - **Roma**
- Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS - **Pavia**
- Istituto Clinico Humanitas IRCCS - **Rozzano (MI)**
- Istituto di Candiolo, Fondazione del Piemonte per l'Oncologia IRCCS - **Torino**
- Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS - **Milano**
- Istituto Giannina Gaslini Istituto Pediatrico di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico - **Genova**
- Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale - **Napoli**
- Istituto Oncologico Veneto IRCCS - **Padova**
- Istituto Ortopedico Rizzoli IRCCS - **Bologna**
- Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori IRST IRCCS - **Meldola (FC)**
- Istituto Superiore di Sanità - **Roma**
- Istituto Tumori Bari "Giovanni Paolo II" IRCCS - **Bari**
- Italian Sarcoma Group - c/o Istituto Ortopedico Rizzoli - **Bologna**
- Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza IRCCS - **San Giovanni Rotondo (FG)**
- Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS - **Roma**

Per l'elaborazione del testo Alleanza Contro il Cancro è grata a:

- R. Carbone e L. Mazzearella (IEO)
- G. Ciliberto, G. Cognetti, P. Giacomini (IFO)
- F. De Lorenzo, L. Del Campo, E. Iannelli (Aimac)

Responsabile Editoriale: C. Di Loreto (Aimac)

Questa pubblicazione è stata realizzata nell'ambito dell'Accordo Quadro Alleanza Contro il Cancro - Aimac per attività di collaborazione scientifica.



www.alleanzacontroilcancro.it

distribuito da



Associazione Italiana Malati di Cancro,
parenti e amici
via Barberini, 11 I 00187 Roma
tel +39 064825107 I fax +39 0642011216
www.aimac.it I info@aimac.it