

IMMUNO-ONCOLOGIA

Come il nostro
sistema
immunitario
può combattere
i tumori



Come il nostro sistema immunitario può combattere i tumori

Nel dicembre 2013, la prestigiosa rivista americana *Science* ha collocato l'immuno-oncologia al primo posto della "top ten" delle più importanti scoperte scientifiche dell'anno.

Una scelta apparentemente azzardata, se si considera che questa nuova arma terapeutica fino ad allora aveva dimostrato di essere efficace solo in specifiche malattie tumorali, come il melanoma, ma pienamente condivisibile, alla luce delle sperimentazioni che nei mesi successivi hanno evidenziato l'enorme potenziale di queste terapie anche in molte altre forme di cancro. Il melanoma ha infatti rappresentato il modello per la sua applicazione, ora questo approccio innovativo si sta estendendo con successo a molti tipi di tumore, come quello del polmone, del rene e del distretto testa-collo.

Ecco perché possiamo affermare di essere di fronte a una nuova "era" nel trattamento dei tumori: una terapia capace di allungare in maniera significativa la sopravvivenza, a fronte di una buona tollerabilità. Un'arma che si affianca a quelle tradizionali rappresentate da chirurgia, chemioterapia, radioterapia e terapie biologiche.



Carmine Pinto

Presidente Nazionale AIOM
(Associazione Italiana di Oncologia Medica)

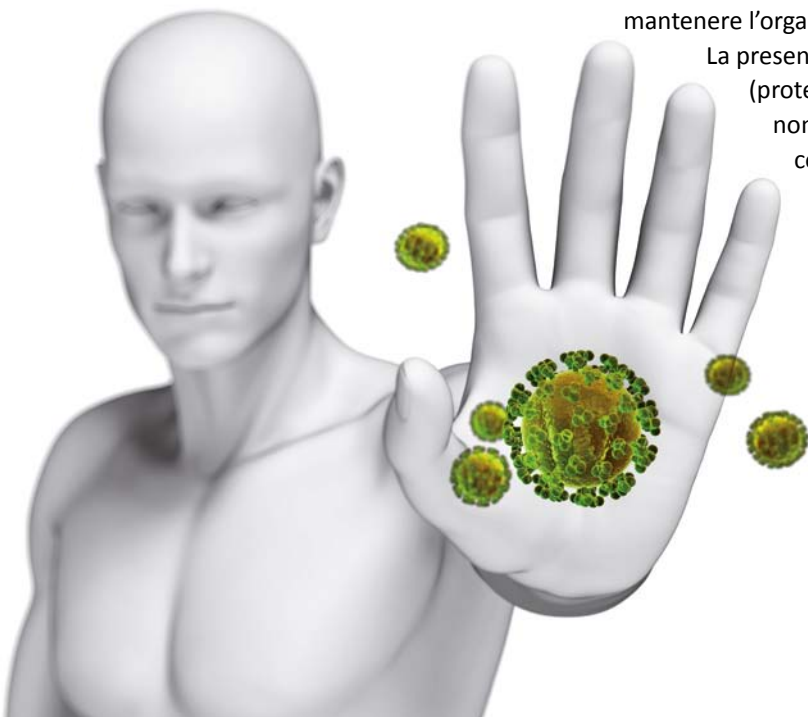
Cos'è il sistema immunitario

Il nostro organismo ha un apparato di difesa dalle possibili aggressioni esterne, il sistema immunitario. È una delicata e complessa “macchina”, una rete che comprende diversi tipi di cellule, ognuna con funzioni specifiche. Queste cellule lavorano insieme in modo coordinato per riconoscere ed eliminare agenti “invasori”. Alcuni, come batteri, funghi e parassiti, danneggiano le cellule dall'esterno, mentre altri hanno la capacità di entrare nelle cellule e danneggiarle dall'interno (per esempio i virus).

Il sistema immunitario si è sviluppato nel corso dell'evoluzione del genere umano per proteggere il corpo da qualsiasi minaccia esterna, con la capacità di distinguere i pericoli reali dalle situazioni che, invece, non presentano rischi.

In altre parole, le nostre difese immunitarie sono le sentinelle e, allo stesso tempo, la squadra operativa di emergenza. Un “team” che riesce tempestivamente a mettere in atto contromisure, in seguito a complicatissimi processi biochimici e cellulari, per mantenere l'organismo sano.

La presenza dell'antigene (proteina o enzima non riconosciuto come proprio dall'organismo) stimola il sistema immunitario a produrre la risposta cellulo-mediata e/o anticorpale. Una componente importante della risposta cellulo-mediata è l'attivazione e produzione delle

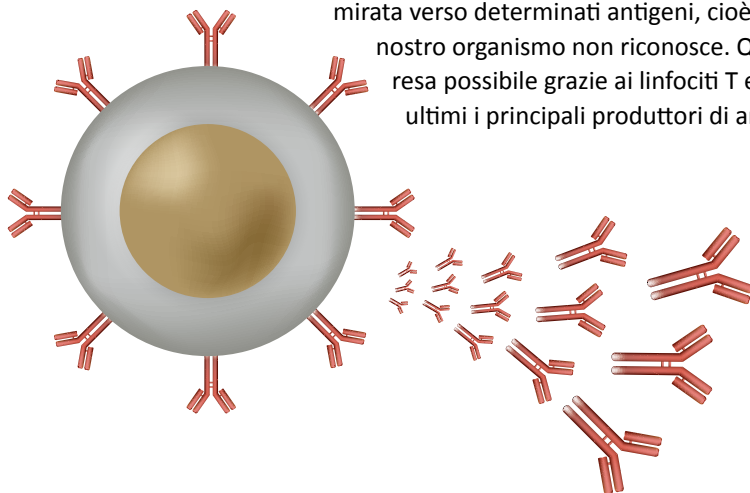


cellule T (linfociti), quei globuli bianchi in grado di eliminare o neutralizzare cellule infette o anormali.

Il sistema immunitario dispone di due rami di difesa: l'immunità aspecifica (o "innata") e quella specifica (o "adattativa").

Immunità aspecifica o innata: è presente fin dalla nascita, rappresenta la barriera contro le infezioni più comunemente diffuse. Si attiva in seguito a ferite, traumi acuti o cronici o in presenza di malattie, come nel caso dell'artrosi. Questa immunità può essere considerata un campanello d'allarme in caso di aggressione all'organismo che non è, però, in grado di contrastare i cambiamenti di virus e batteri. L'immunità innata comprende la pelle (il sistema di difesa più esterno del nostro organismo), le membrane mucose che ricoprono le parti del corpo a contatto con l'ambiente esterno (bocca, naso, orecchie...) e le secrezioni come il sudore (un liquido in grado di uccidere alcuni batteri). Quando un virus o un batterio "sconfigge" questa prima linea di difesa, l'organismo reagisce attraverso un'inflammatione, dovuta alla produzione di sostanze da parte dei tessuti colpiti per riparare le lesioni subite, oppure con il meccanismo della febbre. L'aumento della temperatura uccide virus e batteri e facilita l'attività dei globuli bianchi.

Immunità specifica o adattativa: è una risposta che l'organismo fabbrica su misura, a seconda dell'agente infettante. Si tratta di una difesa mirata verso determinati antigeni, cioè sostanze che il nostro organismo non riconosce. Questa capacità è resa possibile grazie ai linfociti T e B, essendo questi ultimi i principali produttori di anticorpi.





I linfociti B (cellule B) sono “fabbricati” dal midollo osseo e si muovono all’interno dell’organismo. Quando si imbattono nell’antigene specifico si moltiplicano, originando cellule figlie identiche, dette cloni. Una parte della popolazione clonale si attiva poi in plasmacellule, che sintetizzano in gran quantità gli anticorpi specifici presenti sulla membrana cellulare. La parte che rimane serve da “memoria interna” contro future infezioni che, se si verificheranno, saranno contrastate in modo più veloce ed efficace.

I linfociti T (cellule T) sono così chiamati perché prodotti da un piccolo organo ghiandolare chiamato timo. Esistono vari tipi di linfociti T, che mediano le risposte immunitarie specifiche. La loro attivazione dipende dal riconoscimento di antigeni posti sulla membrana dei linfociti B e dei macrofagi, e alcuni tipi (T helper) secernono sostanze (citochine), che facilitano la risposta citotossica di altri linfociti T verso altre cellule.

L’immunità specifica o adattativa è molto più veloce ed efficace. Si sviluppa solo dopo la nascita, durante il primo anno di vita, e si potenzia via via che incontra agenti patogeni da contrastare. Questa caratteristica può essere rafforzata con le vaccinazioni.

Sistema immunitario e tumori

L'idea che il sistema immunitario potesse essere in grado di proteggere l'organismo dallo sviluppo di tumori risale addirittura agli inizi del Novecento. Ma furono solo i primi esperimenti scientifici, svolti nella seconda metà del secolo scorso, a generare evidenze sperimentali che definirono chiaramente il ruolo del "network di sorveglianza" dell'organismo in questo ambito. In seguito, grazie all'identificazione di determinate categorie di antigeni associati al cancro, si sono potuti ipotizzare per la prima volta trattamenti mirati esclusivamente alle cellule tumorali. Basandosi su queste rivoluzionarie scoperte, i ricercatori hanno potuto successivamente sviluppare vaccini terapeutici per certi tipi di neoplasie. L'identificazione degli antigeni ha permesso anche di formulare l'ipotesi dell'immunosorveglianza:

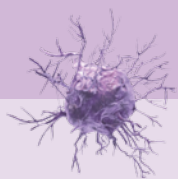
il sistema immunitario riuscirebbe a controllare la crescita incontrollata delle cellule tumorali tramite i linfociti T.

Le cellule tumorali intercettate dal sistema immunitario come anormali provocano, cioè, una risposta immunitaria che, in molte situazioni, distrugge o controlla il tumore. In alcuni casi, però, le cellule "impazzite" sono in grado di attivare molteplici e complessi meccanismi che permettono loro di evadere il controllo del sistema immunitario, capace in condizioni normali di segnalare qualsiasi "movimento" sospetto. Quindi il tumore può continuare a rimodellarsi, proprio per eludere la sorveglianza, e le cellule che lo compongono possono così sopravvivere anche in una persona perfettamente sana. Per descrivere questo fenomeno è stata introdotta la nuova definizione di **cancer immunoediting**, che comprende tre fasi in sequenza:

eliminazione	può determinare la completa distruzione della lesione tumorale da parte del sistema immunitario
equilibrio	le cellule tumorali, attraverso un processo di selezione operato dai linfociti T, diventano resistenti al controllo di "sorveglianza"
evasione	le cellule tumorali si diffondono in modo incontrollato, originando tumori clinicamente rilevabili



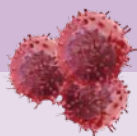
Il tumore usa complessi meccanismi di evasione per eludere e sopprimere il sistema immunitario



APC

Inibizione della presentazione di antigeni tumorali

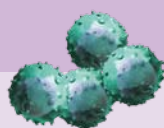
(eg, down regolazione delle molecole MHC I)



Cellule tumorali

Secrezione di fattori ad azione immuno-soppressiva

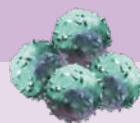
(eg, TGF- β)



Cellule T attivate

Inibizione di cellule T precedentemente attivate

(eg, deregolazione dei pathways di controllo delle cellule T)



T-reg

Reclutamento di cellule immunitarie ad azione immuno-soppressiva

(eg, Tregs)

Immuno-oncologia: come stimolare il sistema immunitario

Il sistema immunitario può essere stimolato dall'esterno a reagire con maggior forza contro malattie gravi, come i tumori. Questa nuova frontiera della medicina prende il nome di **immuno-oncologia** e rappresenta un nuovo strumento terapeutico che si affianca ad altre armi classiche, impiegate finora nella lotta contro il cancro: chirurgia, chemioterapia, radioterapia e terapie biologiche. Queste ultime, dette anche terapie a bersaglio molecolare, sono arrivate in un secondo momento e concettualmente sono sempre farmaci che agiscono contro le cellule tumorali.

L'immuno-oncologia, invece, rappresenta un approccio totalmente diverso e ha alla base proprio il concetto di combattere la malattia grazie alla stimolazione del sistema immunitario. In altre parole, il processo naturale prevede che, alla presenza di un agente estraneo come un batterio o un virus, il nostro "sistema di sorveglianza" venga attivato. Questo per espellere o rendere innocuo il nemico.

Breve storia dell'immuno-oncologia

- 1798** Edward Jenner pubblica lo studio che dimostra l'efficacia del vaccino del vaiolo
- 1891** William Coley usa l'infezione batterica con la tossina Coley per curare il cancro
- 1900** Paul Ehrlich suggerisce che alcune molecole all'interno dell'organismo possono essere in grado di combattere i tumori
- 1957** Sir Frank Macfarlane Burnet suggerisce che le cellule tumorali possono causare una risposta immunitaria in grado di distruggere il tumore, senza alcuna manifestazione clinica
- 1968** Primo trapianto di midollo osseo allogenico (ABMT); dagli anni '80 l'ABMT diventa trattamento standard per le malattie ematologiche
- 1970** Donald Morton descrive una regressione tumorale significativa dopo iniezione di vaccino BCG (Bacillo Calmette-Guerin) in pazienti affetti da melanoma; più tardi il BCG diventa terapia standard per il tumore superficiale della vescica
- 1975** George Köhler e César Milstein sviluppano la tecnologia per la produzione di anticorpi monoclonali

Una volta vinta la battaglia, il sistema immunitario torna in “standby”. Purtroppo, nel caso dei tumori, le cellule impazzite attivano alcuni stratagemmi per eludere questo controllo: il sistema si spegne ma riescono comunque a replicarsi. L’immuno-oncologia è in grado di bloccare questo meccanismo, ovviamente dannoso per il corpo, mantenendo alto il livello di allerta: le nostre barriere protettive possono così combattere il tumore.

L’elemento chiave è stata la scoperta dei *checkpoint inhibitors*, molecole coinvolte nei meccanismi che permettono al tumore di evadere il controllo del sistema immunitario. Queste molecole possono diventare bersaglio di anticorpi monoclonali che, inibendo i *checkpoint*, riattivano la risposta immunitaria anti-tumorale.

Attenzione però: l’immuno-oncologia, detta anche immuno-oncoterapia, non è da confondere con l’immunoterapia classica, utilizzata per le malattie autoimmuni, come artrite reumatoide, lupus eritematoso sistemico, sclerosi multipla, psoriasi ecc.

Diversi studi hanno valutato farmaci immuno-oncologici nel trattamento di vari tipi di tumore, tra cui il melanoma, il cancro del polmone e del rene. Queste ricerche evidenziano una riduzione della massa tumorale, ma soprattutto un aumento

- 1986-2000** Garantite le approvazioni per l’utilizzo di interferoni (IFNs) e IL-2 nel trattamento delle neoplasie
- 2010** La Food and Drug Administration (FDA) approva negli Stati Uniti l’uso del vaccino sipuleucel-T nel trattamento del carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione
- 2011** L’FDA approva ipilimumab per il trattamento del melanoma metastatico
- 2014** L’AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) approva ipilimumab per il trattamento in prima linea dei pazienti affetti da melanoma metastatico
L’FDA approva nivolumab e pembrolizumab per il trattamento dei pazienti con melanoma non operabile o metastatico
- 2015** L’FDA approva nivolumab e pembrolizumab per il trattamento dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule metastatico
L’FDA approva nivolumab per il trattamento dei pazienti con carcinoma renale avanzato o metastatico

della sopravvivenza, che possono essere superiori a quanto generalmente osservato con la chemioterapia, quando questa risulti efficace.

Molte delle terapie convenzionali fino ad oggi impiegate hanno mostrato promettenti effetti anti-tumorali che però, nella maggior parte dei casi, non durano a lungo. L'obiettivo e la peculiarità dell'immuno-oncologia è quello di poter offrire un beneficio di sopravvivenza a lungo termine. La maggior parte delle immunoterapie oncologiche agisce specificamente sui linfociti, modificandone o influenzandone la funzione nel sistema immunitario.

I linfociti si distinguono in tre sottopopolazioni: **le cellule T** (T killer, T helper, di memoria e regolatorie, o soppressorie), **le cellule B**, che producono gli anticorpi, e **le cellule natural killer (NK)**, che sono meno numerose delle cellule T killer e non così specifiche.

La stimolazione delle cellule T, che mediano la risposta immune antitumorale rappresenta un obiettivo di molti studi che si stanno conducendo in questi ultimi anni. Le cellule T non agiscono da sole ma, insieme alle cellule B e agli anticorpi che queste producono, possono attivare o sopprimere la risposta immunitaria.

Altri immunoterapici, invece, hanno come target le cellule che presentano l'antigene (antigen-presenting cells, APC), che, come dice il loro nome, agiscono esponendo sulla superficie gli antigeni, cioè sostanze estranee, batteri, virus o componenti alterati della cellula, in grado di scatenare una risposta del sistema immunitario.

Il tempo di latenza

Un farmaco immuno-oncologico non genera risultati visibili nell'immediato, perché non colpisce direttamente le cellule tumorali, ma va ad attivare il sistema immunitario per ottenere la risposta desiderata. Il reale beneficio clinico non deve, quindi, essere valutato nei tempi e con le metodiche standard della terapia oncologica "classica". Infatti, è possibile notare un iniziale aumento della massa tumorale, seguito solo in un secondo tempo da una riduzione. In alcuni casi, possono trascorrere anche 16-20 settimane perché si possa evidenziare radiologicamente una risposta. Una volta che ciò è avvenuto, però, si instaura una "memoria immunologica", per cui le risposte o le stabilità di

malattia possono essere durature nel tempo, con un chiaro impatto sulla sopravvivenza dei pazienti.

Un'altra differenza importante rispetto alle terapie "classiche" è che, col tempo, queste ultime possono selezionare ceppi di cellule tumorali con una maggiore resistenza ai farmaci, con una conseguente evoluzione rapida della neoplasia. Nel caso dell'immuno-oncologia, invece, non agendo direttamente sulla cellula tumorale, ma sul sistema immunitario, non avviene tale selezione e, anche quando la malattia progredisce, l'evoluzione tende ad essere più lenta.

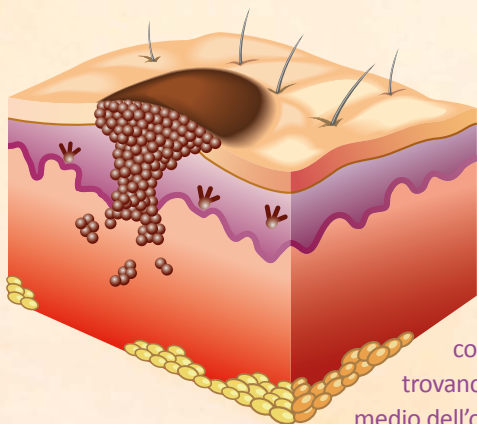
Gli effetti collaterali

Gli effetti collaterali sono generalmente un riflesso del meccanismo d'azione di una terapia. Per questo, gli eventi avversi osservati con l'immuno-oncologia sono diversi da quelli che si manifestano con la chemioterapia tradizionale. Con l'immuno-oncologia il potenziamento della nostra 'sorveglianza' può portare ad un aumento dei meccanismi di difesa in altre parti del corpo, dove questo stimolo non sia necessario. Ciò può causare, ad esempio, un'inflammation temporanea a livello gastrointestinale o sulla pelle, sotto forma di eruzioni cutanee. La tossicità da immunoterapie risulta tuttavia facilmente gestibile grazie a specifici accorgimenti terapeutici.

Immunooncologia	Chemioterapia
Agisce sul sistema immunitario per lanciare un attacco alle cellule tumorali	Agisce in generale sulla divisione delle cellule tumorali
Il potenziamento del sistema immunitario può portare ad un aumento delle cellule immunitarie in altre parti del corpo in cui la risposta non è necessaria	La chemioterapia tradizionale non è selettiva sulle cellule che colpisce; per questo può anche bloccare la divisione delle cellule sane e può causare effetti collaterali
Un temporaneo effetto infiammatorio su tessuti sani, quali*: <ul style="list-style-type: none">• intestino: diarrea• cute: prurito e dermatite	Gli effetti collaterali possono includere*: <ul style="list-style-type: none">• Perdita di capelli• Nausea e vomito• Neuropatia• Infezioni

*Solo alcuni esempi forniti a scopo illustrativo

Un caso scuola: il melanoma



Il melanoma è la forma più grave di tumore della pelle e, in stadio avanzato, è aggressivo e mortale. Ogni anno in Italia si stimano circa 11.300 nuovi casi. Diversamente da quanto accade in molti altri tumori solidi, questa malattia colpisce una popolazione più giovane, di mezza età. È caratterizzato dalla trasformazione dei melanociti, cellule che producono e contengono un pigmento, la melanina, e si trovano nello strato profondo della pelle, in quello medio dell'occhio e dell'orecchio interno e in alcuni organi interni.

Il più importante fattore di rischio ambientale è stato identificato nell'esposizione a raggi UV, in rapporto alle dosi assorbite, al tipo di esposizione (intermittente più che cronica) e all'età (in particolare quella infantile e adolescenziale), con probabilità maggiori nei casi di sussistenza e interazione di tutti questi fattori. Tra le sorgenti di raggi UV legate allo sviluppo di questa neoplasia devono essere ricordate le lampade solari. Uno studio dello IARC (Agenzia internazionale per la ricerca sul cancro) ha infatti dimostrato che l'esposizione a queste apparecchiature, se avviene in età inferiore ai 30 anni, comporta un aumento di rischio di melanoma del 75%.

Il melanoma, per le sue caratteristiche biologiche, è il candidato ideale per l'applicazione dell'immuno-oncologia che cambia i criteri di valutazione della risposta al trattamento.

Nel melanoma metastatico la ricerca non registrava progressi significativi da decenni, ma oggi abbiamo a disposizione nuove armi, molto efficaci. Ipilimumab ha completato il programma di sviluppo clinico ed è stato approvato in Europa a luglio 2011 dall'Agenzia Europea dei Farmaci (EMA). A settembre 2014 ipilimumab è stato approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ed è quindi disponibile per il trattamento in prima linea dei pazienti colpiti da melanoma metastatico.

Si stanno poi sperimentando altre nuove molecole, come nivolumab e pembrolizumab. Nivolumab è stato il primo inibitore del checkpoint immunitario PD-1 (programmed death-1) ad essere approvato dalla European Medicines Agency (EMA) nel giugno 2015. La molecola è, quindi, disponibile per il trattamento dei pazienti con melanoma avanzato (non operabile o metastatico) sia in prima linea che dopo precedente trattamento.

Le nuove prospettive

Il concetto che sta alla base dell'immuno-oncologia va oltre il trattamento del melanoma e si può esportare ad altri tipi di cancro, proprio perché il target non è la cellula tumorale, ma il sistema immunitario. I risultati degli studi nel melanoma e in altre neoplasie, come quelle del polmone, del rene e del distretto testa-collo, offrono ulteriori evidenze cliniche del potenziale dell'immuno-oncologia come approccio innovativo nel trattamento dei tumori.

Il tumore del polmone

Il tumore del polmone si può sviluppare dalle cellule che costituiscono bronchi, bronchioli e alveoli e può costituire una massa che ostruisce il corretto flusso dell'aria oppure provocare sanguinamenti polmonari o bronchiali. Il tumore può estendersi ai linfonodi contenuti nel torace e ad altri organi. È una patologia subdola che, spesso, non presenta sintomi fino allo stadio avanzato. Non esiste un solo tipo di tumore al polmone. Si distinguono due tipi principali a seconda dell'aspetto delle cellule all'esame microscopico (vedi grafico).

Non a piccole cellule

(la forma più comune), i cui tipi più frequenti sono:

Carcinoma a cellule squamose:

è il tipo più diffuso negli uomini, origina dalle cellule che rivestono le vie respiratorie (rappresenta il 25-30% dei tumori del polmone)

Adenocarcinoma:

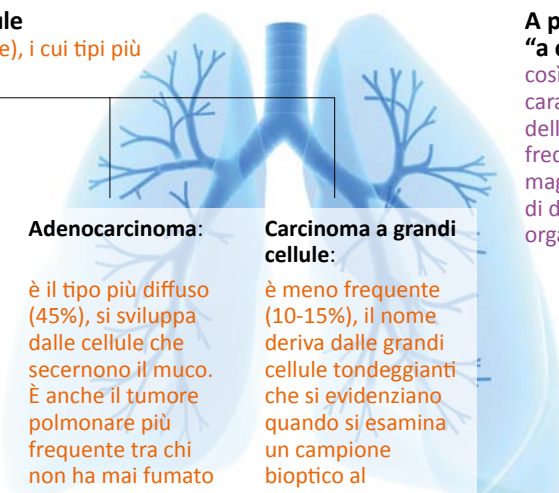
è il tipo più diffuso (45%), si sviluppa dalle cellule che secernono il muco. È anche il tumore polmonare più frequente tra chi non ha mai fumato

Carcinoma a grandi cellule:

è meno frequente (10-15%), il nome deriva dalle grandi cellule tondeggianti che si evidenziano quando si esamina un campione biptico al microscopio

A piccole cellule o "a chicco d'avena",

così definito dalla caratteristica forma delle cellule (meno frequente, ma con maggiori probabilità di diffondersi ad altri organi)



È una delle neoplasie più frequenti e ogni anno si stimano in Italia circa 41.000 nuove diagnosi. Si calcola che un uomo su 10 e una donna su 38 possano sviluppare la malattia nel corso della vita. Negli ultimi anni si è registrato un progressivo e preoccupante aumento di casi nelle donne, dovuto al diffondersi del vizio del fumo. È infatti statisticamente dimostrato che il consumo di prodotti a base di tabacco sia responsabile dell'85-90% dei casi di neoplasie polmonari. La probabilità di sviluppare questo tumore aumenta di 14 volte nei tabagisti, rispetto ai non fumatori (e fino a 20 volte nelle persone che consumano oltre 20 sigarette al giorno).

Il miglior trattamento antitumorale dipende dal tipo di neoplasia, da quanto è progredita e dallo stato generale di salute del paziente. Nel caso del **tumore a piccole cellule** la terapia si basa principalmente sulla chemioterapia, che, in alcuni casi, può essere seguita dalla radioterapia; in altri la chemioterapia e la radioterapia si usano contemporaneamente. La chirurgia è considerata soltanto nei casi di malattia in fase molto iniziale.

Il trattamento del **carcinoma non a piccole cellule** varia in funzione dello stadio della malattia e, soprattutto, in relazione al tipo istologico (adenocarcinoma oppure carcinoma a cellule squamose).

Questa neoplasia è particolarmente difficile da trattare in fase avanzata e l'immuno-oncologia rappresenta il primo reale passo in avanti negli ultimi venti anni. L'unica arma disponibile era, infatti, costituita dalla chemioterapia, poco efficace e gravata da molti effetti collaterali. L'FDA (Food and Drug Administration), l'autorità regolatoria dei prodotti alimentari e farmaceutici degli Stati Uniti, a marzo 2015 ha approvato nivolumab per il trattamento dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule squamoso metastatico. Uno dei due studi alla base dell'approvazione ha evidenziato un vantaggio così rilevante in termini di sopravvivenza globale da indurre l'autorità regolatoria americana ad approvare la molecola in pochi giorni dopo la comunicazione dei risultati. Negli Stati Uniti la stessa molecola ha ricevuto la stessa approvazione da parte di FDA anche per la forma non squamosa. L'approvazione da parte di EMA (Agenzia Europea per i Medicinali) è del luglio 2015 e consente l'impiego di nivolumab per il trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule di tipo squamoso localmente avanzato o metastatico, precedentemente trattato con la chemioterapia.

Il tumore del rene

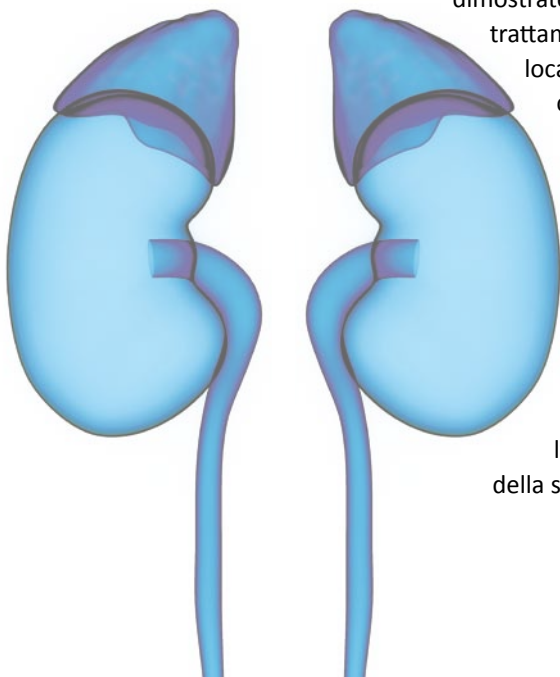
Il tumore del rene ha origine da una proliferazione incontrollata delle cellule che rivestono i tubuli interni dell'organo, anche se talvolta può svilupparsi anche da altri tessuti o dalla capsula che lo riveste esternamente. Di solito il tumore è localizzato ad un solo organo, sono molto rari i casi di coinvolgimento di entrambi. Ogni anno nel nostro Paese sono stimate circa 12.600 nuove diagnosi di tumore del rene e delle vie urinarie.

Il 90% dei casi è classificabile come **carcinoma a cellule renali** (o adenocarcinoma). Esistono diversi istotipi identificabili tramite l'osservazione delle cellule al microscopio. Tra questi il più comune è quello **a cellule chiare**.

Più del 50% dei tumori del rene è diagnosticato casualmente attraverso un'ecografia addominale eseguita per altri motivi, senza che si abbiano sintomi specifici. Una casualità che presenta conseguenze positive perché in questo modo la malattia è spesso individuata in fase precoce e può essere curata con successo. Ma circa un quarto delle diagnosi avviene in stadio avanzato, con limitate possibilità di trattamento.

Nel cancro del rene la chemioterapia e la radioterapia si sono dimostrate, storicamente, poco efficaci. Il trattamento di elezione per la malattia localizzata è rappresentato dalla chirurgia, conservativa quando possibile.

Oggi si stanno aprendo nuove opportunità per i pazienti con malattia avanzata grazie all'immuno-oncologia. Come nel tumore del polmone, lo studio in cui è stato sperimentato nivolumab è stato interrotto in anticipo perché ha raggiunto l'obiettivo ambizioso di un aumento della sopravvivenza globale.



Via Nöe 23, 20133 Milano
tel. +39 02 70630279
fax +39 02 2360018
aiom@aiom.it
www.aiom.it

Direttivo nazionale AIOM

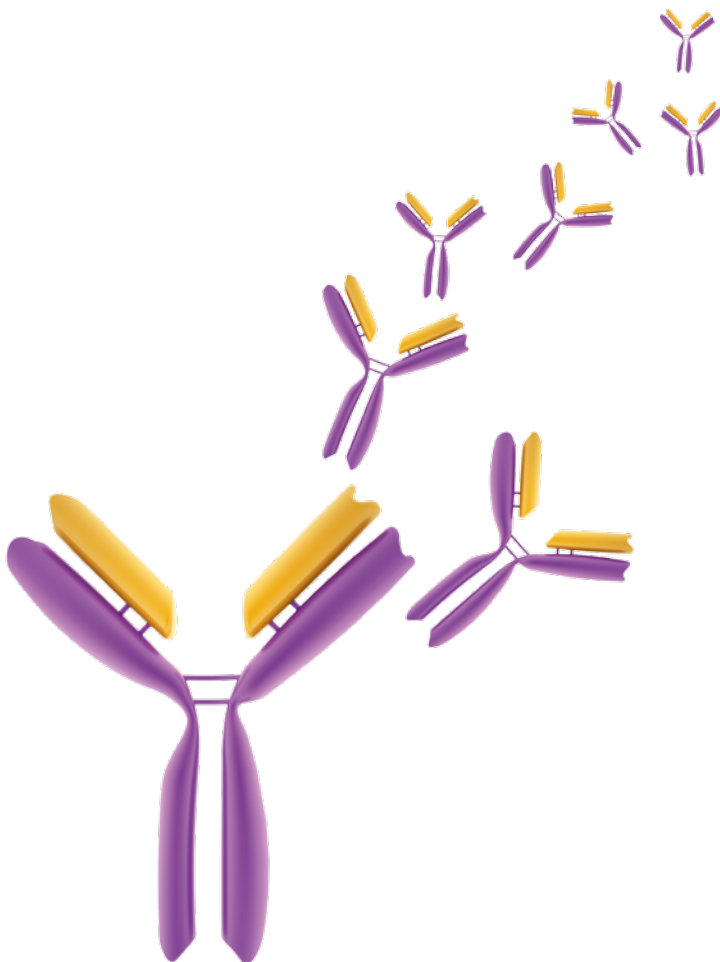
Presidente
Carmine Pinto

Presidente eletto
Stefania Gori

Segretario
Giordano Beretta

Tesoriere
Saverio Cinieri

Consiglieri
Giuseppe Aprile
Carlo Antonio Barone
Sergio Bracarda
Massimo Di Maio
Daniele Farci
Silvia Novello
Giuseppe Procopio
Antonio Russo



Realizzazione



via Malta 12/b, 25124 Brescia
intermedia@intermedianews.it
www.medinews.it
www.intermedianews.it

*Pubblicazione resa possibile
da un educational grant incondizionato di*



Bristol-Myers Squibb