



Centro e Programma Regionale Biomarcatori



**XVIII CORSO DI AGGIORNAMENTO AIRTUM
PER OPERATORI DEI REGISTRI TUMORI**
Monopoli (BA), 3-4-5 ottobre 2018

I marker (circolanti) dei tumori solidi
Massimo Gion

Ospedale SS Giovanni e Paolo, Venezia, Aulss13 Serenissima



Manuale di Tecniche di Registrazione dei Tumori

a cura di **Stefano Ferretti**
Adriano Giacomini
e Gruppo di lavoro AIRTUM



Contributi di:

Francesco Bellù Registro tumori dell'Alto Adige-Tumoregister Südtirol
Tiziana Cassetti Registro tumori Umbro di popolazione
Luigino Dal Maso CRO Aviano
Corrado Magnani Registro tumori Infantili del Piemonte
Silvia Patriarca CPO-Registro tumori Piemonte, Città di Torino
Maurizio Ponz de Leon Registro dei tumori Colorettali di Modena
Ivan Rashid Registro tumori della Provincia di Modena
Piera Vicari CPO-Registro tumori Piemonte, Città di Torino
Susanna Vitarelli Registro tumori della Provincia di Macerata

Si ringraziano:

Roberto Zanetti (Registro tumori, CPO Piemonte)
per il contributo scientifico fornito nella fase di revisione finale e per il testo introduttivo
Antonio Ponti (CPO - Centro per la Prevenzione Oncologica Piemonte)
per il contributo nella revisione delle parti relative al rapporto tra registrazione e screening

Tutti i colleghi che hanno inviato osservazioni e proposte di correzioni editoriali

Marker

I marker in oncologia hanno diverse utilità:

- ◆ alcuni consentono di porre diagnosi di malattia;
- ◆ altri corroborano la diagnosi di malattia (es: nelle sindromi paraneoplastiche o nei tumori ipofisari);
- ◆ tutti consentono una valutazione dell'efficacia della terapia nel tempo (monitoraggio nel follow up).

Agenda

1. **Marcatori circolanti: definizione e limiti**
 2. Lo stato delle cose: quanto è appropriata la prescrizione dei marcatori nella pratica clinica
-

Special Report

**AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative Consensus
Report: Advancing the Use of Biomarkers in Cancer
Drug Development**

Samir N. Khleif¹, James H. Doroshow¹, and William N. Hait²; for the AACR-FDA-NCI Cancer Biomarkers Collaborative

Clin Cancer Res; 16(13); 3299–318. ©2010 AACR.

Biomarcatore

Una **caratteristica** che sia oggettivamente misurabile e valutabile come indicatore di un processo biologico normale, di uno stato patologico o di risposta a un trattamento.

Una “caratteristica” ?

- Caratteristiche molecolari
- Caratteristiche cliniche
 - Ipertensione (da farmaco antitumorale)
 - Eruzione acneiforme (da farmaco antitumorale)
 - ...
- Parametri di “Imaging” (es SUV della PET)

Biomarcatori

The diagram consists of a large outer blue oval labeled 'Biomarcatori' at the top. Inside this oval are four smaller ovals of different colors and orientations, each containing text. The top-left oval is light purple and labeled 'Clinici'. The top-right oval is light blue and labeled 'Biochimici-molecolari'. The bottom-left oval is light yellow and labeled 'Demografici, epidemiologici,'. The bottom-right oval is light cyan and labeled 'Imaging'. The ovals overlap: the purple and yellow ones overlap at their bottom edges; the blue and cyan ones overlap at their bottom edges; and the purple and blue ones overlap at their bottom edges.

Clinici

**Biochimici-
molecolari**

**Demografici,
epidemiologici,**

Imaging

Biomarcatori circolanti *(“marcatori tumorali”)*

Cosa sono?



Biomarcatore circolante

Ogni **segnale biochimico**, misurabile nei liquidi corporei, potenzialmente correlato alla presenza di una neoplasia o alla modificazioni indotte dalla terapia

Biomarcatori utilizzati routinariamente (buone evidenze a sostegno)

- Molecole a struttura chimica nota (marcatori classici, es. CEA, AFP, PSA, ormoni, ...)
- Glicoproteine immunologicamente identificabili (epitopi noti, CA125, CA15.3, CA19.9, ...)
- ✓ Sono marcatori associati alla quantità di neoplasia presente
- ✓ Sono molecole identificate da oltre 30-40 anni

Biomarcatori circolanti *(“marcatori tumorali”)*

Cosa misuriamo nel sangue?



Fattori influenti sui livelli ematici dei “marcatori tumorali”

- Produzione (da parte del tumore) **Aumento (appropriato)**
- Rilascio (da parte del tumore) **Aumento (appropriato)**
- Produzione in tessuti non neoplastici **Aumento (spurio)**
- Sostanze cross-reagenti **Aumento (spurio)**
- Diluizione nel volume ematico **Diminuzione**
- Metabolismo **Diminuzione**
- Escrezione **Diminuzione**

I marcatori cosiddetti “tumoriali” nel siero danno informazioni che sono la somma di numerose variabili fra le quali può essere compreso anche un tumore.

Biomarcatori circolanti

(“marcatori tumorali”)

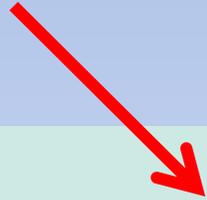
- I marcatori tumorali sono sostanze biochimiche prodotte dalle cellule viventi
- La quantità di marcatori prodotti o rilasciati dalle cellule:
 - è bassa/molto bassa in condizioni normali
 - aumenta in *condizioni anomale*

“Condizioni anomale” che inducono la cellula a produrre o rilasciare maggiori quantità di marcatori

- Presenza di un tumore
- Infiammazione
- Infezioni
- Malattie autoimmuni
- Traumi
- Effetto di farmaci
- Aumento delle dimensioni del tessuto (iperplasia)
-

Tabella 4. Base della diagnosi

Codice	Descrizione	Criteri
0	DCO (Death certificate only)	l'informazione disponibile viene da un certificato di morte
<i>diagnosi non microscopica</i>		
1	clinica	diagnosi effettuata prima della morte, ma senza alcuno dei codici seguenti (codici 2-7)
2	indagini clinico-strumentali	tutte le tecniche diagnostiche (inclusi radiodiagnostica, endoscopia, imaging, ecografia) senza successivo esame istopatologico, chirurgia esplorativa
3	autopsia senza istologia	diagnosi macroscopica (categoria aggiunta rispetto alla tabella IARC/IACR,
4	marker tumorali specifici	diagnosi effettuata tramite marcatori biochimici e/o immunologici che sono specifici per una certa sede tumorale
<i>diagnosi microscopica</i>		
5	citologia	esame di cellule prelevate da una sede tumorale primitiva o secondaria (inclusi agoaspirato ed esame di fluidi estratti per via endoscopica); include inoltre l'esame microscopico del sangue periferico e degli aspirati midollari
6	istologia su metastasi	esame istologico effettuato su metastasi, ivi compresi i campioni autoptici
7	istologia su tumore primitivo	esame istologico di tessuto dal tumore primitivo, comunque ottenuto, ivi comprese qualsiasi tecnica di escissione e biopsie osteomidollari; comprende anche campioni autoptici del tumore primitivo
8	autopsia con istologia concomitante o precedente	categoria aggiunta rispetto alla tabella IARC/IACR, per separare il dato dell'osservazione diretta del tumore in fase autoptica
9	modalità di diagnosi sconosciuta	



Biomarcatori circolanti (*“marcatori tumorali”*)

Sono specifici per neoplasia
o per una data neoplasia ?



Marcatore circolanti

Limiti di performance

1. Specificità per tumore in generale
2. Specificità per una certa sede tumorale
3. Sensibilità diagnostica

Cause di variazioni non tumore-specifiche dei biomarcatori

- Patologie non tumorali
- Eventi fisiologici, abitudini di vita, cause iatrogene

Marker biologico

Diagnosi e condizioni

Human Chorionic Gonadotrophin (HCG)

coriocarcinoma (>100,000 IU nelle urine)

alfafetoproteina (AFP)

carcinoma epatocellulare (>200 ng/ml nel siero)

prodotti di degradazione delle catecolamine (HVA, VMA)

neuroblastoma

immunoglobuline nel siero

❖ mieloma (IgG >35g/l o IgA >20g/l)

❖ macroglobulinemia di Waldenström (IgM >10g/l)

immunoglobuline urinarie

mieloma (escrezione di catene leggere >1g/24h)

ormoni ipofisari

tumori ipofisari

gastrina e altri ormoni polipeptidici dell'apparato gastroenterico

tumori delle cellule insulari, gastrinoma ecc.

Cause non oncologiche di variazioni di alcuni marcatori circolanti (citati in Tabella a pag. 50)

Marker	Malattie benigne	Condizioni fisiologiche, abitudini di vita, cause iatrogene
hCG	Ipogonadismo secondario	Gravidanza, uso di cannabis; autoanticorpi eterofili circolanti
AFP	Epatite, cirrosi, ostruzione vie biliari, tossicità epatica da chemioterapia	Abuso di alcool
Metanefrine	--	Consumo di caffè, tè, cioccolato, vaniglia, banane, arance e altri agrumi; numerosi farmaci
Gastrina	--	Inibitori di pompa protonica

Cause non oncologiche di variazioni di alcuni marcatori circolanti (altri marcatori considerati per la registrazione)

Marker	Malattie benigne	Condizioni fisiologiche, abitudini di vita o cause iatrogene
CA125	Endometriosi , infiammazione pelvica, epatopatia, leiomioma uterino, lupus eritematoso sistemico, malattie flogistiche dell'intestino, sierositi (di qualsiasi eziologia), insufficienza cardiaca congesta, polmonite, pancreatite acuta , epatopatia cronica, cirrosi epatica , epatite acuta, malattie autoimmuni, insufficienza renale cronica	Mestruazione, gravidanza; Recente laparotomia
PSA	Ipertrofia prostatica benigna, prostatite , infarto prostatico, ritenzione urinaria acuta	Eiaculazione recente, uso della bicicletta, attività fisica pesante; Agobiopsia prostatica , esplorazione rettale, cateterismo vescicale
CgA	Gastrite cronica atrofica , infezione da Helicobacter pylori, ipertensione, malattie infiammatorie croniche	Inibitori di pompa protonica
Ct	Insufficienza renale, tiroidite autoimmune, iperparatiroidismo, ipergastrinemia (anche secondaria) mastocitosi, sepsi	Età, sesso, peso, calcemia, fumo, consumo di alcool

Biomarcatori circolanti

(“marcatori tumorali”)

1. Prima limitazione

Bassa specificità per tumore = non vedono SOLO i tumori

Biomarcatori circolanti *(“marcatori tumorali”)*

Vale anche per i valori elevati dei
marcatori?





HHS Public Access

Author manuscript

Hepatoma Res. Author manuscript; available in PMC 2018 January 26.

Published in final edited form as:

Hepatoma Res. 2018 ; 4 : . doi:10.20517/2394-5079.2017.46.

Tayob et al. *BMC Medical Research Methodology* (2018) 18 :1
DOI 10.1186/s12874-017-0458-6

BMC Medical Research
Methodology

Clinical and molecular sub-classification of hepatocellular carcinoma relative to alpha-fetoprotein in a liver cancer island cohort

RESEARCH ARTICLE

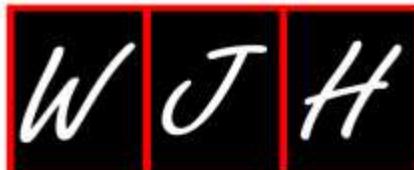
Open Access

Scott T. Nishioka¹, Miles M. Sato¹, Linda L. Wong², Maari Kwee^{1,2,3}

Evaluating screening approaches for hepatocellular carcinoma in a cohort of HCV related cirrhosis patients from the Veteran's Affairs Health Care System



Nabihah Tayob^{1*}, Peter Richardson^{2,3}, Donna L. White^{2,3}, Xiaoying Yu⁴, Jessica A. Davila^{2,3}, Fasiha Kanwal^{2,3}, Ziding Feng¹ and Hashem B. El-Serag^{2,3}



World Journal of
Hepatology

Submit a Manuscript: <http://www.f6publishing.com>

World J Hepatol 2017; December 28; 9(36): 1322-1331

DOI: 10.4254/wjh.v9.i36.1322

ISSN 1948-5182 (online)

ORIGINAL ARTICLE

Retrospective Cohort Study

Reverse time-dependent effect of alpha-fetoprotein and disease control on survival of patients with Barcelona Clinic Liver Cancer stage C hepatocellular carcinoma

Francesca Romana Ponziani, Irene Spinelli, Emanuele Rinninella, Lucia Cerrito, Antonio Saviano, Alfonso Wolfango Avolio, Michele Basso, Luca Miele, Laura Riccardi, Maria Assunta Zocco, Brigida Eleonora Annicchiarico, Matteo Garcovich, Marco Biolato, Giuseppe Marrone, Anna Maria De Gaetano, Roberto Iezzi, Felice Giuliani, Fabio Maria Vecchio, Salvatore Agnes, Giovanni Addolorato, Massimo Siciliano, Gian Lodovico Rapaccini, Antonio Grieco, Antonio Gasbarrini, Maurizio Pompili

- When the false positive rate was set at 10%, the patient-level true positive rate using AFP alone at a threshold level of 400 ng/ml was 53.9%
- AFP was > 400 ng/ml in 36.1% of cancer patients
- AFP true positive rate was 32.7% at a cutoff level of 200 ng/ml

Risk assessment models to evaluate the necessity of prostate biopsies in North Chinese patients with 4-50 ng/mL PSA

Jing Zhao^{1,*}, Shuai Liu^{1,*}, Dexuan Gao¹, Sentai Ding¹, Zhihong Niu¹, Hui Zhang², Zhilong Huang³, Juhui Qiu⁴, Qing Li⁵, Ning Li⁶, Fang Xie⁷, Jilei Cui¹, Jiaju Lu¹

Characteristics of patients with 10-50 ng/mL PSA

Variables	Group	
	Non-PCa	PCa
No. of subjects, n(%)	188(50.00)	188(50.00)

Marcatore circolanti

Limiti di performance

1. Specificità per tumore in generale
2. Specificità per una certa sede tumorale
3. Sensibilità diagnostica

Biomarcatori circolanti

(“marcatori tumorali”)

Sono specifici per organo?

Sono specifici per un dato tipo di tumore?

....

Servono per identificare la sede di origine del tumore primitivo nelle metastasi a partenza ignota o nelle sindromi paraneoplastiche?

Marker biologico	Diagnosi e condizioni
Human Chorionic Gonadotrophin (HCG)	coriocarcinoma (>100,000 IU nelle urine)
alfafetoproteina (AFP)	carcinoma epatocellulare (>200 ng/ml nel siero)
prodotti di degradazione delle catecolamine (HVA, VMA)	neuroblastoma
immunoglobuline nel siero	<ul style="list-style-type: none"> ❖ mieloma (IgG >35g/l o IgA >20g/l) ❖ macroglobulinemia di Waldenström (IgM >10g/l)
immunoglobuline urinarie	mieloma (escrezione di catene leggere >1g/24h)
ormoni ipofisari	tumori ipofisari
gastrina e altri ormoni polipeptidici dell'apparato gastroenterico	tumori delle cellule insulari, gastrinoma ecc.

Neoplasie diverse da quelle citate in Tabella (pag 50) che possono provocare incrementi dei marcatori

Marker	Neoplasie
hCG	Tumori neuroendocrini, tumori di vescica, rene, polmone, testa-collo, tratto gastroenterico, cervice, utero, vulva; linfomi e leucosi
AFP	Tumori a cellule germinali, colangiocarcinoma, metastasi epatiche da cancro del colon, dello stomaco e del pancreas
Metanefrine	Feocromocitoma, paraganglioma, tumori neuroendocrini
Gastrina	---

Neoplasie diverse da quelle considerate nel Manuale che possono provocare incrementi dei marcatori

Marker	Neoplasie
CA125	Carcinomi di: pancreas, mammella, polmone, colon; mesotelioma, linfoma, timoma
PSA	---
CgA	Tumori neuroendocrini, carcinoma midollare della tiroide
Ct	Tumori neuroendocrini del tratto gastroenterico o del polmone, neoplasie della prostata, tumore a piccole e grandi cellule del polmone

Biomarcatori circolanti

(“marcatori tumorali”)

1. Prima limitazione

Bassa specificità per tumore = non vedono SOLO i tumori

2. Seconda limitazione

Bassa specificità per organo = non vedono SOLO un dato tipo di tumore (eccezioni: PSA, gastrina)

Marcatore circolanti

Limiti di performance

1. Specificità per tumore in generale
2. Specificità per una certa sede tumorale
3. **Sensibilità diagnostica**

Sensibilità diagnostica

La concentrazione del marcatore nel sangue è:

- Sempre in relazione diretta con la massa di tumore presente
- Frequentemente in relazione inversa con il grado di differenziazione del tumore

Biomarcatori circolanti

(“marcatori tumorali”)

1. Prima limitazione

Bassa specificità per tumore = non vedono SOLO i tumori

2. Seconda limitazione

Bassa specificità per organo = non vedono SOLO un dato tipo di tumore

3. Terza limitazione

Bassa sensibilità diagnostica = non vedono un tumore piccolo e a volte non vedono tumori poco differenziati

Marker

I marker in oncologia hanno diverse utilità:

- ◆ alcuni consentono orre diagnosi di malattia;
- ◆ altri corroborano la osi di malattia (es: nelle sindromi paraneoplast  nei tumori ipofisari);
- ◆ tutti consentono un lutazione dell'efficacia della terapia nel tempo (m toraggio nel follow up).

Linee guida per la pratica clinica

- Le linee guida raccomandano l'uso di un *numero limitato* di marcatori in un *numero limitato* di scenari clinici di un *numero limitato* di neoplasie

<http://www.agenas.it/i-quaderni-di-monitor>

MARCATORI CIRCOLANTI IN ONCOLOGIA GUIDA ALL'USO CLINICO APPROPRIATO

Sintesi comparativa delle raccomandazioni nelle linee guida di pratica clinica



Agenda

1. Marcatori circolanti: definizione e limiti
 2. Lo stato delle cose: quanto è appropriata la prescrizione dei marcatori nella pratica clinica
-

Quanto è appropriata la prescrizione ...

... ovvero ...

con che livello di confidenza posso considerare che la presenza di un marcatore in una cartella o in un database possa essere accuratamente associata alla neoplasia di interesse?



Scenari da esaminare

- Regime di ricovero
- Regime ambulatoriale

Analisi della appropriatezza di impiego dei biomarcatori in regime di ricovero (Progetto AGENAS)

- Obiettivo: Sviluppo di indicatori generalizzabili di appropriatezza in regime di ricovero
- MT esaminati: CEA, AFP, CA19.9, CA125 e CA15.3.
- Ospedali censiti: 4 in 3 regioni (Veneto, Emilia-Romagna, Lazio)
- UO censite: 11 (Medicina Interna, Geriatria, Chirurgia, Neurologia)
- Episodi di ricovero esaminati: 3012

Analisi della appropriatezza di impiego dei biomarcatori in regime di ricovero (Progetto AGENAS)

Indicatori:

% episodi di ricovero con richieste di MT/ totale degli episodi di ricovero

% episodi di ricovero con SDO NON oncologiche / totale episodi di ricovero con richieste di MT

Analisi della appropriatezza di impiego dei biomarcatori in regime di ricovero (Progetto AGENAS)

UO Censita	% episodi di ricovero con richieste di MT	% episodi di ricovero con SDO NON Oncologiche / episodi di ricovero con richieste di MT
Medicina	21,8 - 38,5%	66,2 - 81,6%
Geriatria	11,7 - 21,5%	41,5 - 84,0%
Chirurgia	3,7 - 20,0%	25,0 - 44,9%
Neurologia	10,4 - 21,9%	61,6 - 84,5%

(Gion M et al, 2016, dati non pubblicati)

Regime di ricovero

- Oggi si determinano più marcatori di quanti ne sarebbero raccomandati dalle linee guida
- La frequenza di richiesta sembra legata più ad abitudini prescrittive che a un razionale clinico, in quanto mostra variazioni rilevanti:
 - fra istituzioni diverse
 - fra UO della stessa tipologia

Scenari da esaminare

- Regime di ricovero
- Regime ambulatoriale

Metodologia di monitoraggio della prescrizione applicabile su larga scala

Confronto dei dati di prescrizione (esami effettuati) con i dati epidemiologici (esami attesi)

- Dati di prescrizione per utenti ambulatoriali di tutte le regioni; fonte Min Sal
- Dati epidemiologici: fonte AIRTUM (Rete dei Registri Tumori Italiani)

Totale popolazione e marcatori eseguiti

Fonte dati: Nsis - Flusso di specialistica ambulatoriale Art 50
(Legge 326/2003)

	2012
Popolazione Italiana	59.685.227
Tot. marcatori prescritti	13.207.289
Tot marcatori prescritti x 1000 abitanti	221,3

Quanti malati di tumore ci sono in Italia?

RAPPORTO AIRTUM 2010 - SINTESI

PERSONE CON TUMORE
2 243 953

Prevalenza, Italia 1 gennaio 2006

2 243 953 persone hanno avuto **una diagnosi di tumore** nel corso della vita.

Di queste	471 303	■ l'hanno avuta da meno di 2 anni	(21%)
	486 969	■ da 2-5 anni	(22%)
	523 553	■ da 5-10 anni	(23%)
	312 823	■ da 10-15 anni	(14%)
	186 704	■ da 15-20 anni	(8%)
	262 600	■ l'hanno avuta da più di 20 anni	(12%)

Marcatore prescritti per anno

- per 1000 abitanti: 221,3
- per caso prevalente: 7,4

Confronto fra il tasso di prescrizione di alcuni marcatori e la prevalenza delle neoplasie bersaglio

- Abbiamo valutato se la prescrizione fosse guidata da ragioni epidemiologiche esaminando quei marcatori che sono raccomandati solo in neoplasie specifiche
- Abbiamo considerato CA125, CA15.3 e CA19.9, che sono raccomandati dalle linee guida rispettivamente per neoplasie di (1) ovaio ed endometrio, (2) mammella, (3) pancreas e vie biliari

Coerenza epidemiologica della prescrizione

Neoplasia bersaglio	Marcatore specifico	Prevalenza (Italia, 2010)	Prescrizioni attese	Prescrizioni effettuate ⁴⁾
Ca Mammella	CA15.3	522.235	432.000 ¹⁾	1.078.864
Ca Ovaio + Endometrio	CA125	129.515	659.030 ²⁾	977.189
Ca Pancreas + Vie biliari	CA19.9	18.755	124.751 ³⁾	1.386.169

¹⁾ Assunto: Nessun marcatore nei casi senza evidenza di malattia, 12 determinazioni anno di CA15.3 nei casi con malattia metastatica

²⁾ Assunto: 2 test per anno ad ogni caso prevalente con ca. ovario o endometriale e 1 test per anno ad ogni caso con massa pelvica sospetta (~400.000)

³⁾ Assunto: 12 test per anno ad ogni caso prevalente di ca. pancreatico e 1 test per anno ad ogni caso prevalente di ca. delle vie biliari

⁴⁾ Italia 2012

Regime ambulatoriale

- Oggi si determinano più marcatori di quanti ne sarebbero raccomandati dalle linee guida
- La modalità di richiesta sembra riflettere prevalentemente abitudini prescrittive locali
- Il rapporto fra prescrizioni e dati epidemiologici, informazioni demografiche e amministrative ha identificato livelli macroscopici di inappropriatezza per eccesso

Quanto è appropriata la prescrizione ...

... e ...

... l'inappropriatezza per difetto ??



Azienda ULSS12 Veneziana: 80.852 marcatori tumorali prescritti in regime ambulatoriale, 2014

Analisi effettuate

- **Codici di esenzione:** esenzione per neoplasia (048) vs altro
- Numero di ripetizioni dell'esame per anno: x1, x2, x3, x \geq 4
- Fasce di età: < 20, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79, \geq 80
- Genere: femmine, maschi

Pazienti con un'esenzione del gruppo 008-016-050-052 (con o senza esenzione 048) e dosaggio AFP

008-016-050-052	AFP				Totale	
	SI		NO			
	N°	%	N°	%	N°	%
<u>SENZA 048</u>	764	31,7	1.646	68,3	2.410	100
<u>CON 048</u>	156	43,9	199	56,1	355	100

Regime ambulatoriale

- Oggi si determinano più marcatori di quanti ne sarebbero raccomandati dalle linee guida
- La modalità di richiesta sembra riflettere prevalentemente abitudini prescrittive locali
- Il rapporto fra prescrizioni e dati epidemiologici, informazioni demografiche e amministrative ha identificato livelli macroscopici di inappropriatezza per eccesso **e per difetto**

Conclusioni

I marcatori tumorali:

1. hanno basse caratteristiche di specificità diagnostica;
2. sono utilizzati in modo altamente inappropriato in regime sia ambulatoriale che di ricovero.

Non sono parametri sufficientemente affidabili per confermare o escludere l'ipotesi che una persona abbia una data neoplasia.

Grazie per l'attenzione

Massimo Gion: Responsabile

Aline S.C. Fabricio: Coordinatore Scientifico

Chiara Trevisiol: Referente EBM & Appropriatezza

Antonette Leon: Segreteria di redazione IJBM

Anna Contato, Edoardo Peroni: Ricercatori

Ornella Scattolin: Coordinatore Amministrativo