

MELANOMA

LA PREVENZIONE È POSSIBILE

Il melanoma, per la sua alta invasività e la scarsissima sensibilità terapeutica, vede nella prevenzione primaria e secondaria l'unica arma valida ovvero la chiave per la sopravvivenza. L'obiettivo dell'articolo è quello di diffondere la conoscenza dei principali fattori di rischio, le corrette misure di prevenzione contro il melanoma e gli altri tumori della pelle, i controlli periodici nei soggetti a rischio per la diagnosi precoce e i corretti comportamenti relativi all'esposizione al sole e alle altre fonti di raggi UV, come le lampade solari.



INCIDENZA E FATTORI DI RISCHIO

L'incidenza del melanoma, il più temuto tumore cutaneo, è in continua crescita. Con un aumento del 4% ogni anno, è al dodicesimo posto fra tutte le forme di cancro e la sua incidenza è raddoppiata nel corso dell'ultimo decennio. Fino a qualche anno fa era considerato una forma di tumore relativamente rara, purtroppo ad oggi, nel nostro paese si registrano 6-9 casi di melanoma ogni 100mila abitanti.

Tra le cause di questo aumento dell'incidenza, vi è l'assottigliamento dell'ozonosfera e quindi una riduzione della sua attività di filtro dei raggi ultravioletti emessi dal sole, insieme alla crescente, eccessiva esposizione al sole.

In Italia l'incidenza è tendenzialmente maggiore nella popolazione femminile tra i 15 e i 39 anni ed è più frequente al Nord.

La mortalità del melanoma è per fortuna in calo perché questa patologia viene diagnosticata sempre più precocemente, quando l'asportazione chirurgica può risolvere definitivamente il problema: questo anche grazie a una maggiore sensibilità per l'autocontrollo.

Il fattore di rischio è legato al fototipo chiaro (cioè chi presenta capelli biondi o rossi, pelle chiara, occhi azzurri o verdi), oppure all'esposizione ai raggi UV e all'utilizzo di lampade e lettini abbronzanti. Anche il sistema immunitario ha un ruolo importante nella possibilità che insorga e che progredisca il carcinoma squamocellulare, che infatti rappresenta la forma tumorale più frequente nei pazienti trapiantati che sono in cura con terapie immunosoppressive. Infine un altro elemento di rischio è il contagio con il papilloma virus (HPV) che in alcuni casi può facilitare il formarsi di carcinomi squamocellulari. Seppur raramente, le ulcere croniche della pelle possono favorire lo sviluppo del carcinoma squamocellulare in quella sede. Esistono anche fattori di predisposizione genetica, ancor più rari: si tratta dell'albinismo oculocutaneo, lo xeroderma pigmentoso e l'epidermolisi bollosa distrofica.

Negli anni recenti, studi epidemiologici hanno identificato i cosiddetti fattori di rischio che possono essere ricondotti a due elementi: **fattori comportamentali** (abitudini di vita) e **fattori genetico-familiari**.

FATTORI COMPORTAMENTALI

Il più importante fattore di rischio è l'**eccessiva esposizione solare**, soprattutto se avvenuta prima dei 15 anni. La gran parte dei melanomi è correlata con l'esposizione intermittente alle radiazioni UV, soprattutto in età infantile, sia di origine solare che da sorgenti artificiali "indoor" (lampade e lettini abbronzanti). A questo proposito è utile ricordare che l'intensità dell'irradiazione solare non è costante, ma aumenta:

tra le ore 11 e le 16, quando si concentra il 95% di tutta l'irradiazione;



- con la stagione (in estate nel nostro emisfero);
- con l'altitudine (+4% ogni 300 metri);
- con la latitudine (in Paesi vicini all'equatore);
- nelle vicinanze di superfici riflettenti (lago-mare +10%; sabbia +10-25%; neve +80%).

I risultati della letteratura scientifica indicano che vi è un significativo aumento del rischio di melanoma nei soggetti che fanno uso di **lampade e/o lettini per l'abbronzatura** e che il rischio è maggiore se l'esposizione avviene in giovane età.

In Italia, è stato promulgato un decreto del Ministero dello Sviluppo Economico (n.110 del 12 maggio 2011), con il quale sono state normate le apparecchiature di tipo estetico, e tra queste anche quelle abbronzanti, in cui si esplicita il divieto d'uso di queste apparecchiature per i minori di 18 anni, le donne in gravidanza, soggetti che soffrono o hanno sofferto di tumore della cute e quelli che si abbronzano con difficoltà o che si scottano con facilità.

In Italia, è stato promulgato un decreto del Ministero dello Sviluppo Economico (n.110 del 12 maggio 2011), con il quale sono state normate le apparecchiature di tipo estetico, e tra queste anche quelle abbronzanti, in cui si esplicita il divieto d'uso di queste apparecchiature per i minori di 18 anni, le donne in gravidanza, soggetti che soffrono o hanno sofferto di tumore della cute e quelli che si abbronzano con difficoltà o che si scottano con facilità.

FATTORI GENETICI



I fattori non modificabili sono i seguenti:

- Familiarità per melanoma (8-10% dei casi).
- Appartenenza al fenotipo I e II (difficoltà ad abbronzarsi e facili scottature solari).
- Presenza di lentiggini o di nei, soprattutto se sono grossi, dai bordi irregolari, di forma e colore variabile o in gran quantità (>50).

Alcune persone sviluppano un maggior rischio di

sviluppare il melanoma per la presenza di caratteristiche congenite o per problematiche acquisite quali:

- Carnagione chiara, occhi azzurri e capelli biondi o rossi
- Numerosi nevi clinicamente atipici
- Storia di ustioni solari ripetute, soprattutto in età adolescenziale e giovanile
- Storia personale positiva per melanoma
- Familiari di I grado di soggetti affetti da melanoma
- Alterazioni delle difese immunitarie (ad esempio soggetti sottoposti a trapianto di organo o in terapia immunosoppressiva).

Molto più rara tra i fattori di rischio è invece la predisposizione genetica che si manifesta con la sindrome di Gorlin – Goltz. Chi ha questa sindrome, oltre a sviluppare carcinomi basocellulari già tra i 20 e i 25 anni, sviluppa solitamente anche malformazioni scheletriche, tumori cerebrali e depressioni puntiformi ai palmi delle mani e alle piante dei piedi.

MELANOMA E TUMORI NON MELANOCITARI

La pelle, o cute, è l'organo più esteso del nostro corpo. È composta da tre strati: epidermide, il più superficiale, derma, intermedio, e ipoderma o strato sottocutaneo, il più profondo.

Protegge dagli agenti esterni, regola la temperatura corporea e favorisce la depurazione dalle tossine attraverso il sudore.

Le cause di incremento delle neoplasie cutanee sono molteplici e sono correlate a diversi fattori come l'esposizione solare, l'utilizzo delle lampade UV, l'inquinamento ambientale, l'impiego di nuove terapie oncologiche con effetti collaterali a livello cutaneo, l'immunodepressione farmacologica in pazienti con trapianto d'organo e anche l'allungamento dell'aspettativa di vita.

I tumori della pelle possono avere origine dalle cellule di rivestimento –cheratinociti– o dalle cellule responsabili della produzione della melanina –melanociti.

I tumori cutanei vengono tradizionalmente suddivisi in melanoma e tumori cutanei non-melanocitari. Tra questi ultimi i più frequenti sono il carcinoma basocellulare

(basalioma) ed il carcinoma squamocellulare (spinozellulare).

IL MELANOMA

Il melanoma è un tumore maligno che origina dai melanociti, cellule presenti soprattutto nello strato più profondo dell'epidermide. Esse sono deputate alla produzione di melanina, il pigmento responsabile del colorito della pelle. La sede di insorgenza più frequente è la cute, mentre più raramente ha origine oculare (melanoma oculare) o dalle mucose (ad es. distretto cervico-facciale, apparato esofago-gastro-intestinale o genitourinario, etc).

I soggetti maggiormente a rischio sono i soggetti con carnagione chiara e capelli chiari, una lunga storia di foto-esposizione e ustioni solari. Fattori favorevoli possono essere rappresentati da terapie immunosoppressive croniche.

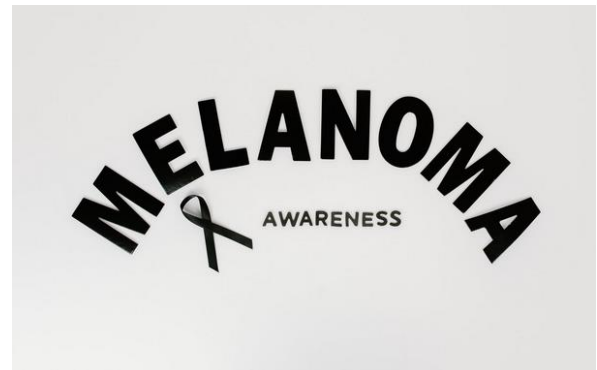
Il melanoma può svilupparsi in qualsiasi area della pelle, con una maggiore probabilità nelle zone che sono più frequentemente esposte alla luce del sole. I melanomi possono formarsi sia a partire da nevi (nei) preesistenti, che ex-novo.

Tra le cause che possono spingere un neo a proliferare verso il melanoma ci sono l'esposizione al sole e quelle alle lampade UV.

Per il riconoscimento precoce dei tumori cutanei e in particolare del melanoma è opportuno eseguire visite dermatologiche periodiche

In particolare, il paziente viene sottoposto all'esame **videodermatoscopico** che permette di:

- individuare i melanomi nelle prime fasi di sviluppo
- registrare (mappatura) e confrontare le immagini dei nevi nelle visite successive in modo da riconoscere ogni piccolo cambiamento e programmare per tempo l'asportazione chirurgica di possibili iniziali melanoma



La dermatoscopia consiste nell'**osservazione** dei **nevi** mediante un apposito strumento chiamato microscopio ad epiluminiscenza o, più semplicemente, dermatoscopio. Si tratta di una procedura semplice e indolore, che permette di visualizzare l'aspetto "interno" di un nevo, quello non visibile ad occhio nudo. Nei soggetti a rischio neoplastico l'immagine ottenuta viene analizzata da un computer e messa in memoria per successivi confronti. È possibile, in questo modo, scoprire precocemente l'evoluzione maligna di una lesione cutanea e di intervenire di conseguenza.

In alcuni casi, per una corretta diagnosi, è necessario ricorrere all'**esame istologico** attraverso una **biopsia cutanea**, che si effettua in anestesia locale in ambiente ambulatoriale. La biopsia cutanea si può eseguire o mediante l'asportazione completa della lesione (biopsia escissionale) o, nel caso di lesioni di grandi dimensioni e in sedi particolari (es. viso), mediante asportazione di una piccola parte di tessuto (biopsia incisionale). L'esame istologico serve anche a definire la stadiazione locale della neoplasia.

Nei casi più aggressivi o dove il **melanoma** sia cresciuto maggiormente, si ricerca la presenza delle cellule del melanoma anche nei linfonodi più vicini (linfonodo sentinella) che vengono asportati per essere analizzati.

Per completare la stadiazione e definire il trattamento, in casi selezionati e in base allo stadio del tumore primitivo, vanno eseguiti esami strumentali (es ecografia, radiografia, TAC, PET) per verificare la presenza di metastasi a distanza. Da tutti questi parametri derivano la **stadiazione completa** della malattia e la scelta del trattamento.

TUMORI NON MELANOCITARI

Si distinguono due tipi principali di tumori di origine epiteliale

- **Carcinoma squamocellulare o spinocellulare**
- **Carcinoma basocellulare o basalioma**

Si tratta di tumori piuttosto frequenti nella popolazione generale, soprattutto dopo i 50 anni.

Il **carcinoma squamocellulare** origina dai cheratinociti dell'epidermide e rappresenta circa il 20% dei tumori di origine epiteliale. Il comportamento del carcinoma

squamocellulare può essere aggressivo, pertanto è importante la diagnosi precoce. L'asportazione chirurgica rappresenta il trattamento di scelta nella maggior parte dei casi.

Nel caso delle forme in situ però, cioè quelle non ancora invasive (morbo di Bowen) può essere utile la terapia fotodinamica. Per le forme localmente avanzate di carcinoma squamocellulare cutaneo, e per quelle metastatiche, oltre alla radioterapia, sono disponibili attualmente terapie farmacologiche sistemiche (cemiplimab) che "attivano" il sistema immunitario specificamente verso le cellule neoplastiche.

Il **carcinoma basocellulare** può avere un comportamento localmente aggressivo, pertanto anche per questo tipo di neoplasia la diagnosi precoce è fondamentale. Le opzioni terapeutiche possono essere molteplici e comprendono l'asportazione chirurgica e, per casi selezionati, una serie di terapie quali ad esempio immunomodulatori per uso topico o la terapia fotodinamica.

Si tratta del tumore in assoluto più diffuso di solito compare dopo i cinquant'anni, ma il suo riscontro è sempre più comune, anche nelle fasce d'età più giovani, a causa dell'esposizione al sole. Per questa ragione, infatti, i carcinomi basocellulari insorgono spesso nella pelle del viso (in particolare il naso, ma anche sul collo e sul tronco), ma può svilupparsi su tutte le aree del corpo più esposte all'azione dei raggi solari. Il carcinoma basocellulare è un tumore dallo sviluppo lento, ha una prognosi favorevole e il trattamento scelto, nella gran parte dei casi chirurgico, è solitamente risolutivo.

Ci sono dei casi in cui si valutano altre terapie non chirurgiche: quando il tumore è superficiale, oppure quando alcune condizioni del paziente (come per esempio l'età e le cure farmacologiche che sta assumendo) potrebbero comportare complicanze dell'intervento chirurgico.

Quando ci si trova di fronte a carcinomi basocellulari di tipo superficiale una delle opzioni è l'uso di imiquimod 5%, che applicato sotto forma di crema sul basalioma mobilita il sistema immunitario verso l'eliminazione delle cellule malate. Un'altra è la terapia fotodinamica, in cui l'applicazione di un particolare farmaco (l'aminolevulinato) fa sì che le cellule diventino sensibili alla luce, la quale a sua volta attiva il farmaco che debella le cellule tumorali. Nei casi più rari di carcinomi basocellulari localmente avanzati, in cui la posizione del tumore e la sua dimensione non permettono l'asportazione chirurgica radicale, si può fare ricorso alla radioterapia.

A-B-C-D-E DELLA PREVENZIONE

La prevenzione è lo strumento più efficace per ridurre incidenza e mortalità dei tumori cutanei. La diagnosi precoce è un aspetto prioritario, in quanto consente di diagnosticare i tumori cutanei in una fase precoce, riducendo il peso delle terapie e assicurando la migliore prognosi.

L'acronimo **ABCDE** indica le 5 parole chiave che permettono di osservare e valutare attentamente le caratteristiche di un nevo. Questo metodo aiuta a individuare melanomi o tumori della pelle prendendo nota di nuove forme, di crescite inaspettate, di lesioni, sanguinamenti o cambiamenti drastici di colore.



- **A – Asimmetria** Osserva la forma del neo: un neo maligno tende ad essere asimmetrico. Se si immagina di dividere il neo con una linea che passa dal centro le due metà appaiono differenti fra loro.
- **B – Bordi** Osserva i bordi: i nei regolari hanno solitamente bordi definiti, se un neo è maligno presenta frastagliature e sfumature evidenti.
- **C – Colore** I nei solitamente sono di colore marrone chiaro o scuro o rosa. Colori come il rosso acceso, marrone tendente al nero o al blu possono rappresentare un neo maligno. Il segnale a cui prestare più attenzione è la presenza di più colori nello stesso neo.
- **D – Dimensioni** Un neo non dovrebbe avere un diametro superiore ai 6 millimetri: generalmente i nei benigni hanno dimensioni e diametro inferiori rispetto ai maligni.

- **E - Evoluzioni** Valuta se il neo ha subito cambiamenti in poco tempo, solitamente i nei non cambiano né in dimensione né in colore nel corso del tempo. Il cambiamento è un campanello d'allarme.

PRENDERE IL SOLE CON CONSAPEVOLEZZA

Conoscere i fattori di rischio ed evitarli significa scegliere abitudini e stili di vita che riducono la possibilità di ammalarsi



E' possibile evitare i rischi prendendo il sole con consapevolezza seguendo semplici regole:

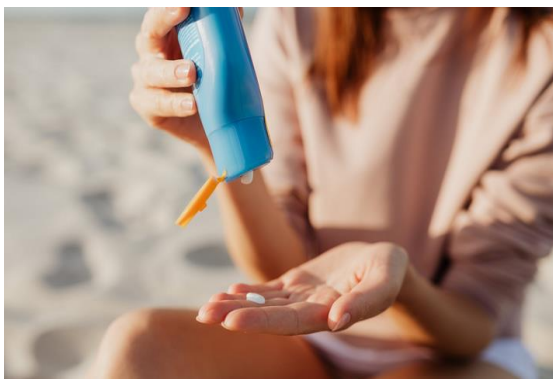
- Evitare le esposizioni eccessive ai raggi solari e le scottature da sole, specialmente nei bambini.
- I bambini fino al 6° mese non devono essere esposti al sole e comunque l'esposizione va limitata se il bambino è di fototipo 1 e 2 (con difficoltà ad abbronzarsi o con facilità a scottarsi). Per i bambini è necessario avere una attenzione speciale poiché sembra che siano in particolare le ustioni avute da bambino che possono favorire lo sviluppo del melanoma anche in età adulta.
- Evitare le ore più calde della giornata, tra le 11 e le 16, quando è massimo l'irraggiamento e l'intensità dei raggi UVB (più pericolosi, perché penetrano più in profondità e sono responsabili delle ustioni). In questi orari è preferibile indossare magliette, cappellini e occhiali da sole o ripararsi all'ombra.
- Esporsi al sole gradualmente, soprattutto se si ha la pelle chiara, utilizzando all'inizio una crema ad alta protezione (tra i 30 e i 50) che blocchi sia i raggi UVB che UVA.
- Applicare sempre sulla pelle filtri solari resistenti all'acqua, con idoneo fattore di protezione in base al fototipo individuale, avendo l'accortezza di applicarli su

tutta la pelle in modo omogeneo (porre particolare attenzione al naso, agli zigomi, alle labbra, alle orecchie e al contorno degli occhi).

- Applicare la crema sempre almeno 15 minuti prima di esporsi al sole e rinnovare la crema solare ogni due ore, avendo l'accortezza di applicare almeno 2 grammi di prodotto per ogni cm quadrato di cute. La crema va spalmata nuovamente dopo ogni bagno (anche se resistente all'acqua).
- Attenzione anche a cosa indossi, scegli dei vestiti protettivi, come i cappelli per proteggere gli occhi, le orecchie e il collo o gli occhiali da sole per proteggere gli occhi. Si possono anche utilizzare abiti aderenti e coprenti che offrono ulteriore protezione.
- Anche se si utilizzano creme con filtro protettivo alto ci si abbronzia ugualmente e gradualmente ottenendo un leggero colorito che dura più a lungo, limitando i danni cutanei legati all'esposizione solare.

USO CORRETTO DELLA CREMA SOLARE

Le creme solari forniscono protezione nei confronti dei raggi UVB e UVA, che compongono la radiazione solare. Tutti ne devono fare uso, chi ha la pelle chiara e tende a scottarsi facilmente necessita di particolare attenzione quando si espone alla



luce solare. Sono da utilizzare ogni volta che esponiamo la nostra pelle al sole. È importante scegliere creme solari che abbiano un fattore di protezione (SPF) di almeno +15, vanno applicate ogni ora e mezza o ogni due ore. Da rimettere sempre dopo aver fatto il bagno, dopo aver fatto attività fisica o lavorato all'aperto. È importante conservare le

creme correttamente, rispettando le date di scadenza.

I filtri chimici contenuti nelle creme solari sono in grado di assorbire i raggi del sole in modo che non riescano ad arrivare negli strati più bassi della pelle e provocare danni, mentre i filtri fisici agiscono creando una sottile membrana sulla pelle che riflette i

raggi del sole.

Alcuni filtri chimici forniscono una protezione contro i raggi UVB del sole, mentre altri la protezione sia contro i raggi UVB e UVA. I filtri solari fisici proteggono sia contro i raggi UVA e UVB.

Una crema solare che protegge contro tutti i raggi ultravioletti, sia di tipo A che di tipo B, offre la migliore protezione: queste creme sono chiamate filtri solari ad ampio spettro.

Convenzionalmente, il metodo di misura della protezione delle creme solari è l'SPF (Sun Protection Factor). Il fattore di protezione solare (SPF) misura la forza del filtro di sole. L'SPF adatto a ciascuna persona dipende dal fototipo cutaneo. Indicativamente, una crema con SPF 15 assorbe il 92 % delle radiazioni UVB e una crema con SPF 40 ne assorbe il 97.5%.

L'uso delle creme solari protettive ad elevato potere schermante e, comunque, adatte al proprio fototipo può **ridurre il rischio di melanoma** prevenendo le **scottature**.

Una novità per proteggere la nostra pelle, oltre ai filtri solari, è data dai tessuti a protezione solare le cui fibre contengono intrinsecamente un fattore di protezione. Si tratta di speciali tessuti che garantiscono un protezione elevata.

LA CREMA SOLARE DEVE ESSERE SCELTA IN BASE AL FOTOTIPO

E' importante conoscere il **fototipo** della nostra pelle per prendercene cura al meglio. Possiamo distinguere 6 fototipi diversi:

Vanno dai più chiari (I e il II) che definiscono le persone con pelle chiara, capelli chiari, biondi o rossi, con le lentiggini, che si scottano facilmente e che non si abbronzano mai; fino ad arrivare ai fototipi più alti come V e VI che includono persone con la pelle ambrata o scura, che si scottano molto raramente.

Il fototipo rappresenta l'insieme di alcune caratteristiche fisiche e la risposta ai raggi solari.

- **Fototipo 1:** capelli biondo-rossi, occhi chiari, carnagione chiara con efelidi, estremamente sensibile al sole, si scotta sempre, non si abbronzano mai.
- **Fototipo 2:** capelli biondi o castano chiaro, occhi chiari, carnagione chiara,

spesso presenza di efelidi, sensibile al sole, cioè si scotta con facilità e si abbronzava con difficoltà.

- **Fototipo 3:** capelli castani, occhi marroni o chiari, carnagione moderatamente scura, può scottarsi, ma si abbronzava.
- **Fototipo 4:** capelli castano scuro o neri, occhi scuri, carnagione olivastria, si scotta di rado, si abbronzava con facilità.
- **Fototipo 5:** capelli neri, occhi scuri, carnagione bruno olivastria, si abbronzava intensamente.
- **Fototipo 6:** capelli neri, occhi neri, carnagione nera, non si scotta mai.

L'SPF va scelto secondo il proprio fototipo di pelle: si deve ricorrere a un fattore molto elevato (50+) in caso di pelli molto chiare e capelli rossi o biondi (fototipo 1); a una protezione alta/molto alta (tra 50+ e 30) con pelle chiara e capelli castano o biondi (fototipo 2); protezione media con SPF tra 25 e 15 in caso di capelli biondo scuro e/o pelle sensibile (fototipo 3) o con capelli castani e pelle moderatamente sensibile (fototipo 4); fino a un SPF di 15 indicato per persone con capelli scuri e carnagione olivastria (fototipo 5) o capelli scurissimi e pelle scura (fototipo 6).

NON ESISTONO LE CREME SCHERMO TOTALE

La dicitura "*schermo totale*" è stata **eliminata** per legge dal 2008 perché generano l'errata convinzione che una volta applicati ci si possa esporre al sole come e quanto si voglia. Dal 2008 le norme europee hanno anche uniformato le varie scale di fattori protettivi, indicando come il più elevato quello 50+. La nuova normativa ha stabilito che le creme con fattore di protezione minore di 6 sono considerate creme idratanti.

ATTENZIONE ALLA DATA DI SCADENZA

A partire dal 2005 le disposizioni dell'Unione Europea hanno aggiunto un nuovo requisito per le etichette dei prodotti cosmetici denominato "periodo post-apertura" o PAO (period after opening, in inglese). Generalmente le creme solari durano 12 mesi dall'apertura, se conservate in modo ottimale; ma dal momento che le lasciamo aperte nella sabbia e sotto il sole, potrebbero anche durare meno. Non è quindi consigliabile utilizzare la crema solare dell'estate precedente, in quanto, la protezione dai filtri solari non è efficace.

METTERE LA CREMA ANCHE SE SI E' GIA ABBRONZATI

L'abbronzatura è un meccanismo di auto-difesa, ma il suo potere di protezione è più basso di quello dei filtri solari contenuti nelle creme.

NON SOLO CREMA

Per proteggersi dal sole non esistono solo le creme protettive e in molti casi non sono abbastanza. Soprattutto i fototipi più sensibili e i bambini dovrebbero ricorrere anche ad altri mezzi:



- **Cappello**, meglio se a larghe tese, per proteggere anche la parte posteriore del collo e delle orecchie, che resta scoperta con i berretti con visiera. I modelli di paglia riparano meno di quelli in tessuto spesso;
- **Abiti leggeri, ma capaci di offrire uno schermo ai raggi solari**, quando non si è in spiaggia ma si trascorre comunque molto tempo all'aria aperta. Alcune aziende che producono capi di abbigliamento certificano questa proprietà sull'etichetta. I colori scuri riparano più dei chiari, i tessuti asciutti più di quelli bagnati;

- **Occhiali da sole**, con lenti che proteggano almeno dal 99% dei raggi UVA e UVB, Proteggono di più i modelli più grandi, che si estendono verso le tempie, impedendo il passaggio laterale dei raggi solari.

Il melanoma è un nemico silenzioso e molto insidioso. La prevenzione, l'informazione sanitaria passa anche attraverso i canali digitali in quanto mai come ora c'è voglia di aria e di sole, di stare all'aperto. Ma l'esposizione al sole deve essere fatta con consapevolezza e coscienza. La prevenzione è il miglior investimento che possiamo fare per la nostra salute e per quella delle persone che amiamo.

Le informazioni pubblicate, non sostituiscono in alcun modo i consigli, il parere, la visita, la prescrizione del medico.

A cura di Romina Angerame Infermiera in Radioterapia Oncologica

FONTI

**IEO Istituto Europeo di Oncologia
Humanitas Research Hospital AIRC
Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro
Ministero della salute**