

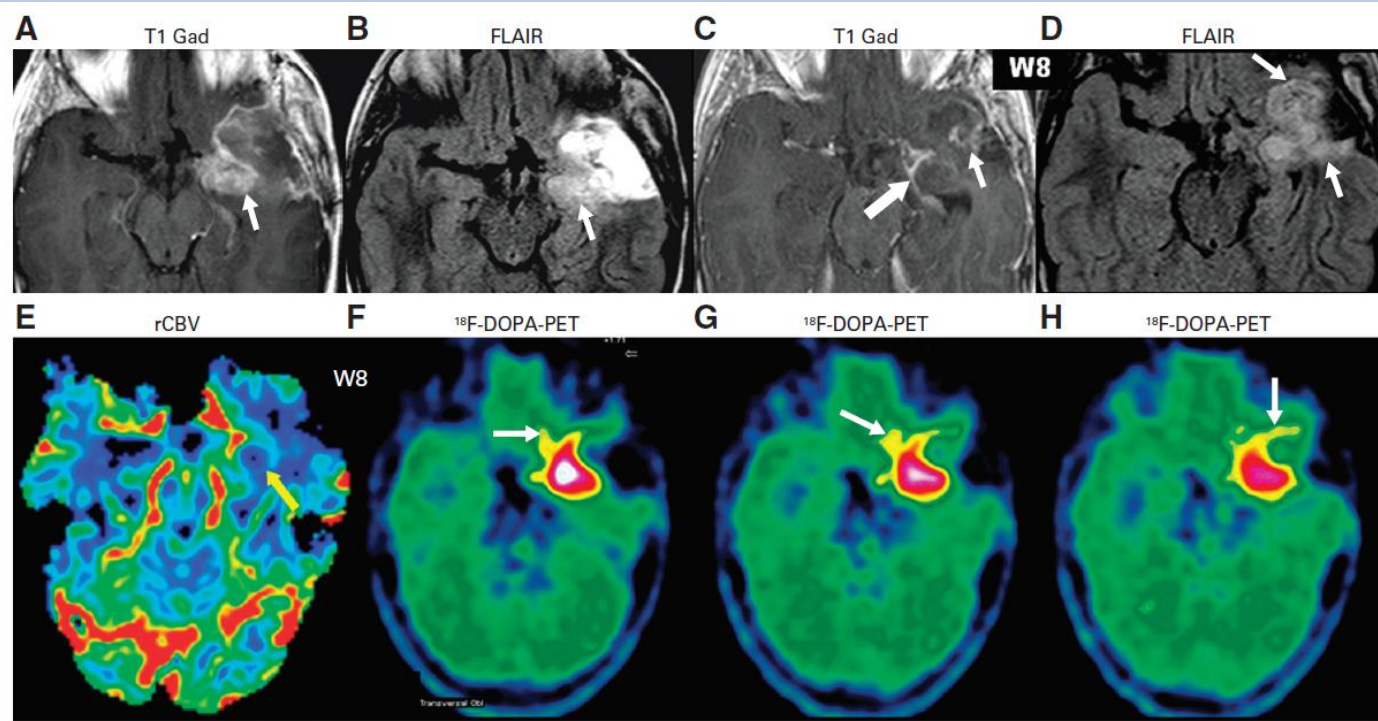
**8th annual Meeting,  
Cagliari -13 ,14/09/2018**

# “Molecular imaging supports diagnosis and prognosis of pediatric infiltrative gliomas”

*Samantha Mascelli*

on behalf of the Neuro-Oncology Unit ,  
Neuroscience and Neurogenetic Laboratory





[Morana G. JCO 2013]

Limitations of **conventional MR imaging in Infiltrative Astrocytoma (IA)** characterization and follow-up are the reduced ability...

1) to define tumor boundaries, 2) to demonstrate tumor heterogeneity, and 3) to differentiate between treatment-induced changes and residual or recurrent disease, producing critical diagnostic, therapeutic, and prognostic implications.



**Imaging biomarker as 18F DOPA PET** provides noninvasive evaluation of the biologic activity of the whole tumor

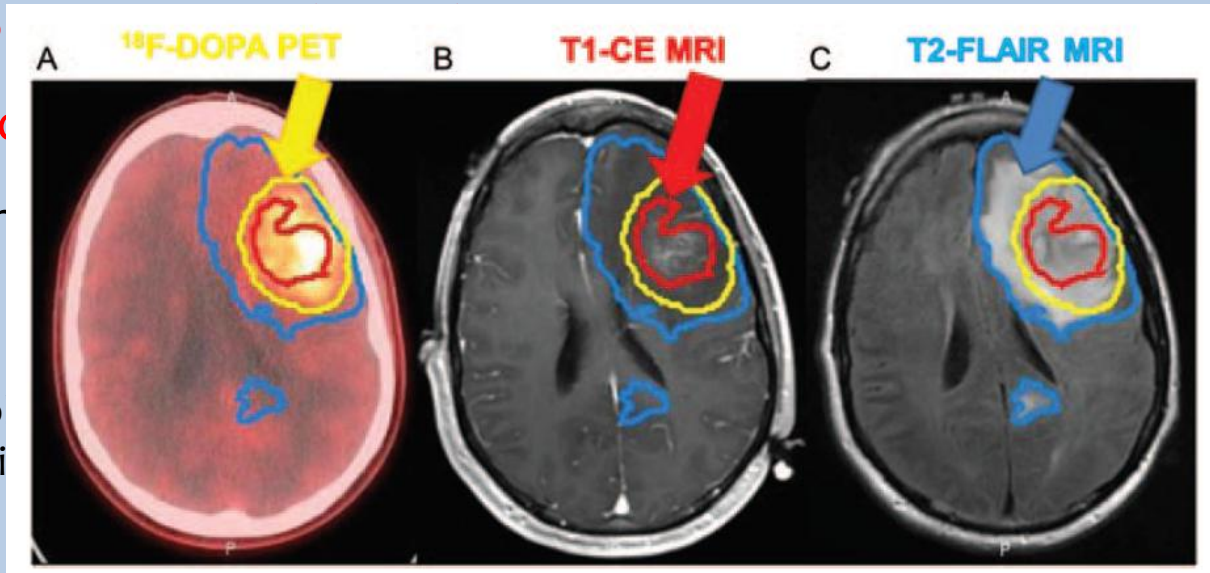
**<sup>18</sup>F-L-Dihydroxyphenylalanine (DOPA)**

is a promising radiotracer for the detection of gliomas.

Metabolic perturbations in gliomas can be detected by PET.

These perturbations can be used to delineate normal brain tissue from tumor tissue.

[Niyazi M. J Neurooncol 2017;  
Ledezma J.C. Eur J Radiol 2017;  
Imaging 2017]



(PET)

abolic

y to

2006;

J Mol

### Different radiolabeled amino-acid:

<sup>11</sup>C Methionine (MET)

<sup>18</sup>F Fluoro Ethyl Tyrosine (FET)

O-(2-<sup>18</sup>F-Fluoroethyl)-L-tyrosine

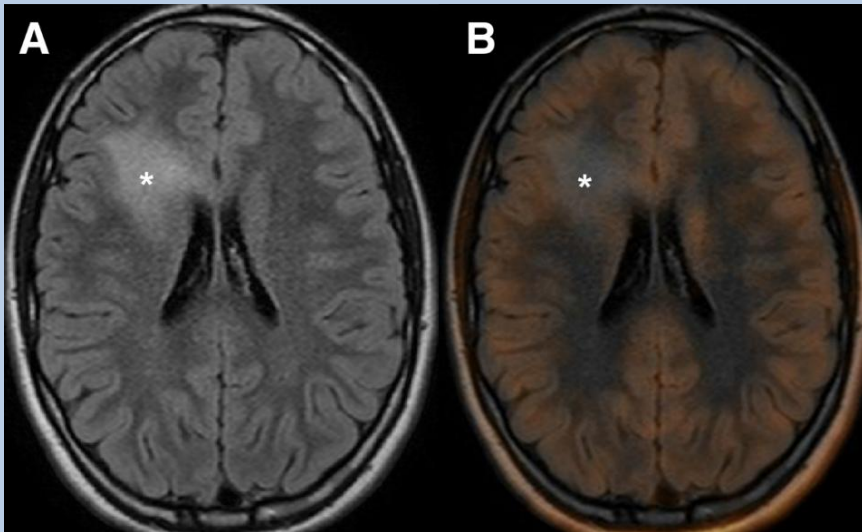
2-[<sup>18</sup>F]fluoro-2-deoxy-d-glucose (FDG)

### **<sup>18</sup>F-DOPA**

- 1) Provides more accurate visualization of high-grade, low-grade, and recurrent tumors
- 2) allows to further stratify tumoral uptake ratios between patients harboring low-grade and high-grade IAs.
- 3) Shows metabolic heterogeneity of IAs
- 4) discriminates between non-enhancing disease progression and treatment-related changes.

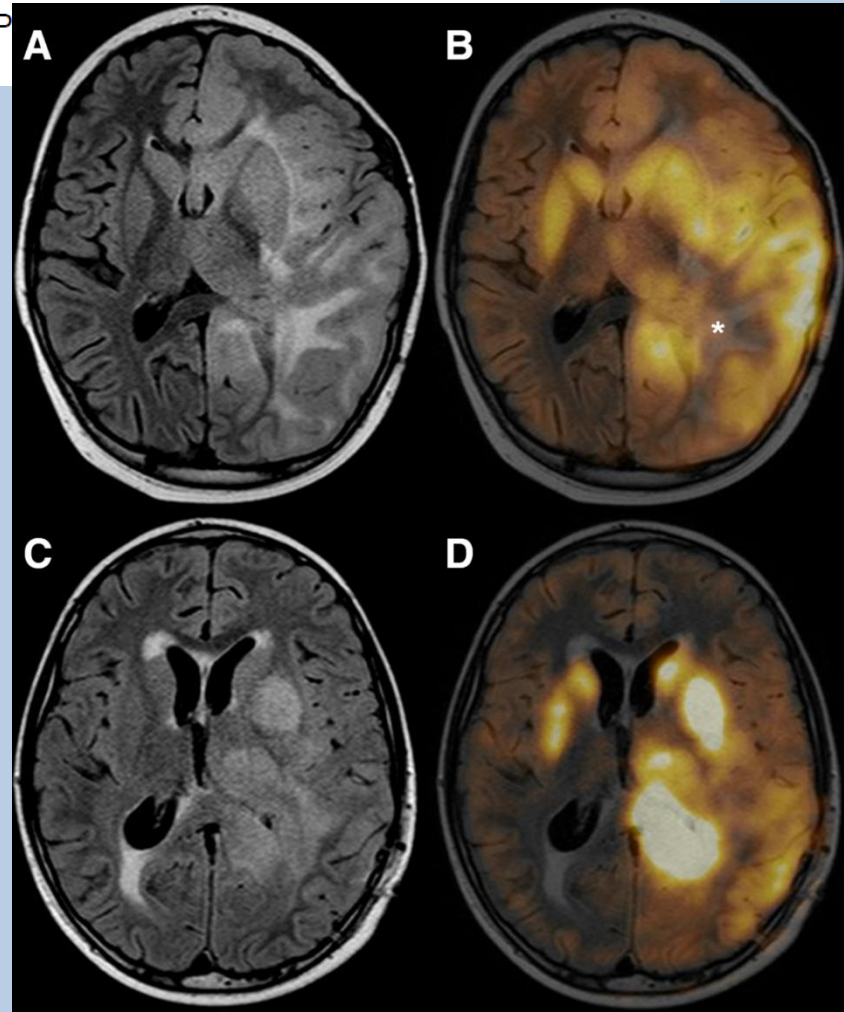
## Value of $^{18}\text{F}$ -3,4-Dihydroxyphenylalanine PET/MR Image Fusion in Pediatric Supratentorial Infiltrative Astrocytomas: A Prospective Pilot Study

Giovanni Morana, Arnaldo Piccardo, Claudia Milanaccio, Matteo P. Zefiro, Massimo Cabria, Andrea Rossi and Maria Luisa Garrè




DA with absence of tracer uptake

IA shows areas of moderately to markedly increased tracer uptake



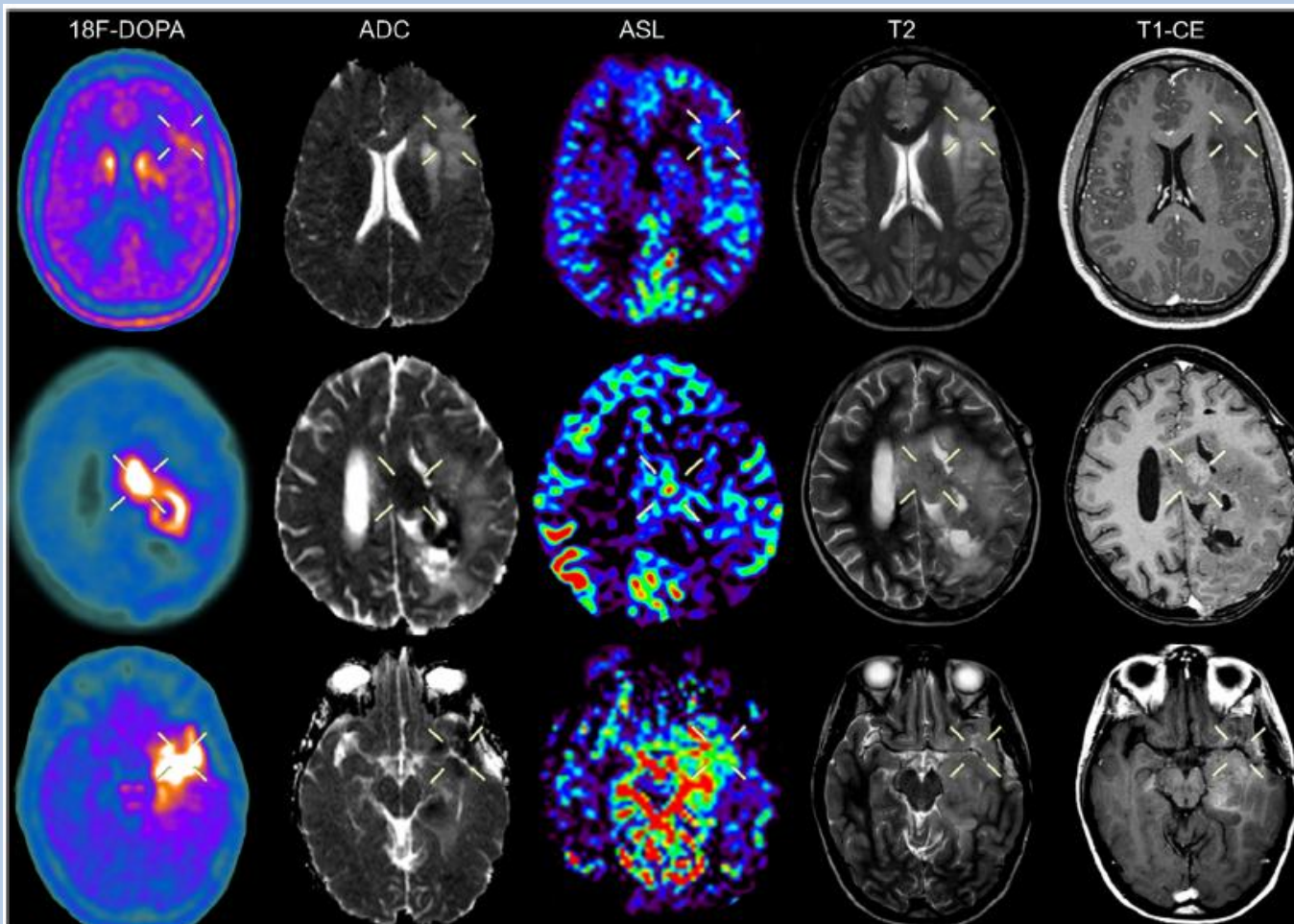


## Grading and outcome prediction of pediatric diffuse astrocytic tumors with diffusion and arterial spin labeling perfusion MRI in comparison with <sup>18</sup>F-DOPA PET

Giovanni Morana<sup>1</sup>  · Arnaldo Piccardo<sup>2</sup> · Domenico Tortora<sup>1</sup> · Matteo Puntoni<sup>3</sup> · Mariasavina Severino<sup>1</sup> · Paolo Nozza<sup>4</sup> · Marcello Ravagnani<sup>5</sup> · Alessandro Consales<sup>5</sup> · Samantha Mascelli<sup>5</sup> · Alessandro Raso<sup>5</sup> · Manlio Cabria<sup>2</sup> · Antonio Verrico<sup>6</sup> · Claudia Milanaccio<sup>6</sup> · Andrea Rossi<sup>1</sup>

<sup>18</sup>F DOPA show high uptake in tumor tissue and low uptake in normal tissue..

<sup>18</sup>F-DOPA uptake better correlates with PFS prediction.



## Amino acid transport is generally increased in malignant transformation

- > the flux of the amino acid to the tissue,
- > the intrinsic activity of the amino acid transporter,
- > the rate of the intracellular amino acid metabolism.

J Neurooncol (2013) 111:11–18

DOI 10.1007/s11060-012-0986-1

LABORATORY INVESTIGATION

### The role of LAT1 in $^{18}\text{F}$ -DOPA uptake in malignant gliomas

Ryan S. Youland · Gaspar J. Kitange · Timothy E. Peterson · Deanna H. Pafundi ·  
Judi A. Ramiscal · Jenny L. Pokorny · Caterina Giannini · Nadia N. Laack ·  
Ian F. Parney · Val J. Lowe · Debra H. Brinkmann · Jann N. Sarkaria

The L-type amino acid transporter 1 (LAT1) is a sodium-independent neutral amino acid transporter

- facilitate uptake of neutral amino acids into brain tissue, but overall expression is quite low in normal brain.
- **LAT1** expression levels correlate with tumor grade for Astrocytomas, reflecting the increased cellular demands for amino acids associated with rapid tumor growth.
- **LAT1 facilitates L-DOPA transport in endothelial cells in brain capillaries.**

To a robust knockdown of LAT1 expression corresponds only a reduction between 50, 70% of 18F-DOPA uptake.

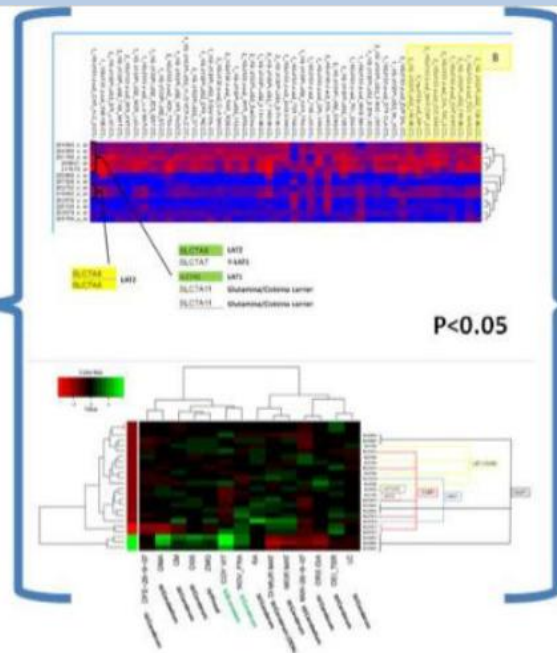
Other amino acid transporters are involved

Array di espressione :  
Affy U133Plus2.0

14 HGGs Vs 47 LGGs

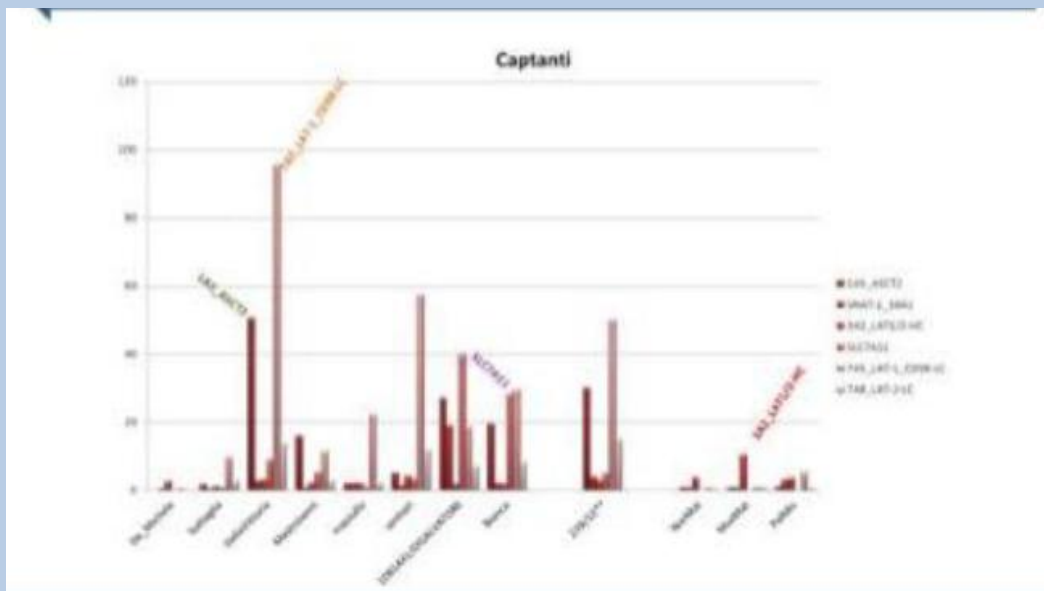
Probesets Filtrate:  
Trasportatori di  
AA neutri

Machine learning developed  
by DISI- University of Genoa



5 differentially  
expressed amino  
acid transporters

3A2\_LAT1/2-HC  
7A5\_LAT-1\_CD98  
SLC7A8\_LAT-2-LC  
1A5\_ASCT2  
SNAT-1\_38A1  
SLC7A11



qRT-PCR for the 5 transporters candidates on 10 supratentorial tumors (WHO grade II, III, IV), whose DOPA PET uptake is known.

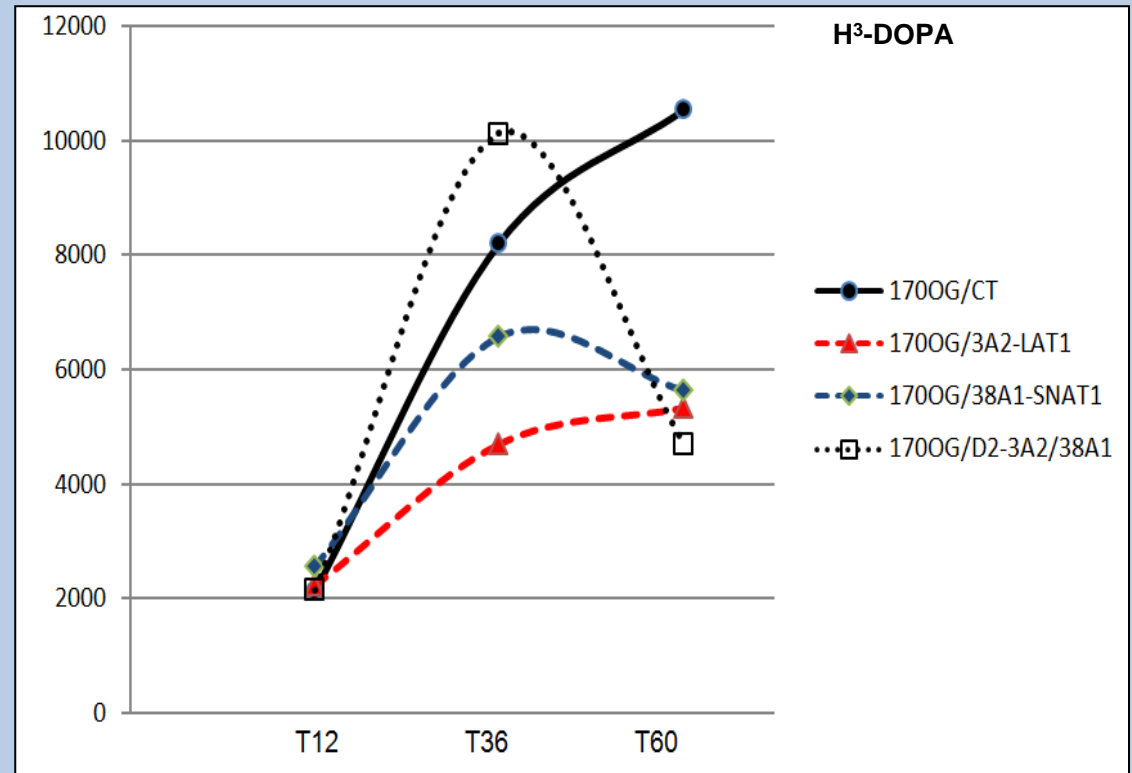
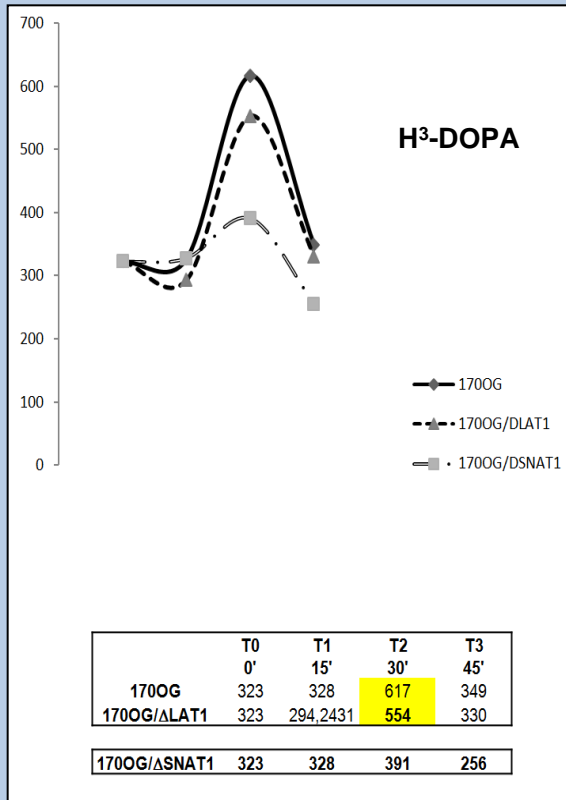


Four differentially expressed amino acid transporters have been confirmed:

CD98	SLC3A2	locus	11q12.3
ASCT2	SLC1A5	locus	19q13.3
SNAT1	SLC38A1	locus	12q13.11
CCBR1	SLC7A11	locus	4q28.3



- shRNA-mediated knockdown of LAT1 and other 4 candidate amino acid transporters tested in 4 primary cell lines (IA, 2AA, GB).
- Cellular uptake of  $^{18}\text{F}$ -DOPA.



**18F DOPA PET uptake do not depend only by LAT1, but a transporters combination**

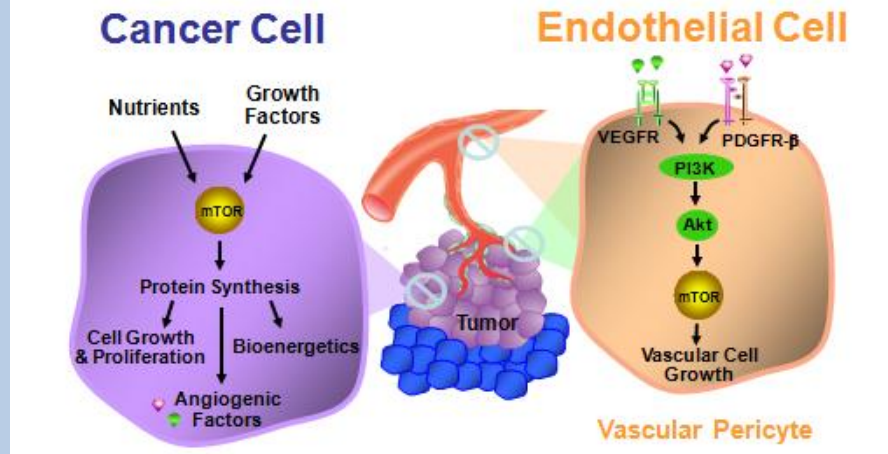
SNAT1 is involved in (18) F-DOPA uptake in malignant gliomas.

# Outlook

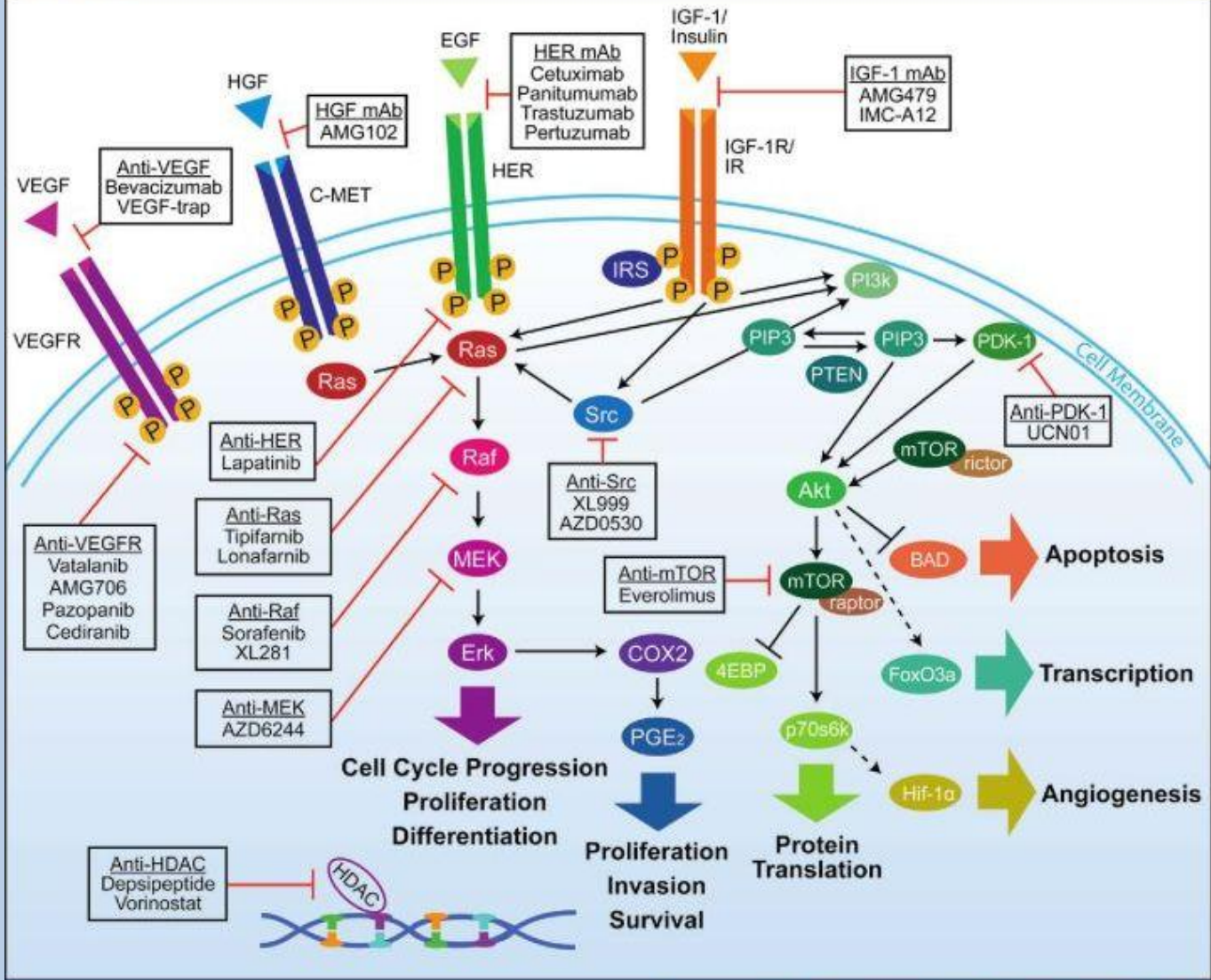
- Perform a correlation between molecular data and clinical / pathological features of Infiltrative Astrocytoma and high grade gliomas.
- Check with immunohistochemistry protein expression of the transporters on tumors grade II, III, IV.

# Therapeutic implications:

## New targets in cancer including normal, stromal cells



Some amino acid transporters regulate tumor cell growth through activation of (*mammalian target of rapamycin*) mTOR. Checkpoint for *phosphatidylinositol-3-kinase* (PI3K) and *AKT* pathway, already therapeutic target for GB.





# Summary of findings

- Significant differences in terms of  $^{18}\text{F}$ -DOPA uptake were found between low- and high-grade lesions ( $P < 0.05$ ) [Morana G. 2014]
- The diagnostic and therapeutic contribution of  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET/MR image fusion was became relevant and represent a biomarker of pediatric IAs. [Morana G 2017].
- Over LAT1, other glutamate / neutral amino acid transporters are involved in the  $^{18}\text{F}$  DOPA PET uptake.

## **Neurosurgery**

Marcello Ravegnani, MD

Gianluca Piatelli, MD

Alessandro Consales, MD

Marco Pavanello, MD

Chef: Armando Cama, MD

## **Neuro-oncology**

Claudia Milanaccio, MD

Antonio Verrico, MD

Chef: Maria Luisa Garrè, MD

## **Psychology**

Sonia Di Profio, PhD

## **Neuroradiology**

Giovanni Morana, MD, PhD

Mariasavina Severino, MD, PhD

Chef: Andrea Rossi, MD, PhD

## **Pharmacist**

Valentina Iurilli, PhD

Chef: Paola Barabino, MD

## **Medical Genetist**

Valeria Capra, MD, PhD

## **Neuroscienze and Neurogenetic Laboratory**

Samantha Mascelli, PhD

Chef: Federico Zara, PhD

**ISTITUTO GIANNINA GASLINI**

Istituto Pediatrico di Ricovero e Cura a carattere Scientifico

[gaslinispring.it](http://gaslinispring.it)

[gaslini.org](http://gaslini.org)

[gasliniblog.org](http://gasliniblog.org)



O.N.L.U.S. Associazione per la ricerca sui tumori cerebrali del bambino

*Thank you for your attention*

Genova, 09/10/2018

All'attenzione del Sig. Mario Giannelli  
Presidente del "Associazione Ricerca Tumori Cerebrali del  
Bambino"-ARTUCEBA.ORG  
Via Paganini 3  
27058 Voghera (PV)

**OGGETTO:** Relazione del VIII meeting annuale internazionale "SIOP-LGG Preclinical working group".

Gent. Sig. Giannelli,

la presente per relazionare circa il *workshop*, di cui all'oggetto, sui gliomi a basso grado (LGGs) pediatrici. Nelle giornate del 13 e 14 settembre 2018 si è svolto all'Università di Cagliari l'8th SIOP-LGG Preclinical Working Group meeting. Trattasi di un ristretto gruppo di lavoro internazionale composto dai principali rappresentanti europei della ricerca di base, pre clinica e clinica sui LGGs, composto da: i ricercatori del DKFZ Institute di Heidelberg-Germania (Dr. S. Pfister, Dr. O. Witt); i ricercatori dell'Università di Marsiglia-Francia (Dr.ssa D. Figarella-Branger); i ricercatori dell'Università La Sapienza in collaborazione con l'ospedale Bambino Gesù di Roma (Prof. F. Giangaspero, Dr.ssa E. Ferretti) e l'Università di Cagliari (Dr.ssa M. Badiali e Dr.ssa P. Zavattari). Scopo degli incontri è stato quello di confrontarsi e coordinarsi nei progetti di ricerca, al fine di migliorare la diagnosi differenziale e sviluppare terapie personalizzate (farmaci multi-target) per i pazienti.

Durante le due giornate si è discusso dello stato di avanzamento delle ricerche in corso sui seguenti argomenti:

1. Analisi dei *markers* molecolari coinvolti negli eventi di progressione tumorale per i casi che non possono beneficiare di resezione chirurgica completa;
2. Ricerca dei *markers* responsabili della risposta alla chemioterapia;
3. L'importanza della microglia nel favorire l'infiltrazione di cellule del sistema immunitario nel tumore;
4. L'impostazione di procedure operative standard inter-laboratori per la determinazione del gene di fusione KIAA1549-BRAF.



---

In tale contesto, sono coinvolta attivamente sul primo argomento e collaboro nell'analisi dei successivi. Durante il meeting infatti, ho esposto i risultati preliminari di uno studio molecolare atto a ricercare i meccanismi e le molecole coinvolte nel processo di captazione del tracciante aminoacidico (DOPA), utilizzato in combinazione con MRI standard per la valutazione diagnostica e prognostica dei tumori gliali. I tumori a più alto grado di malignità mostrano una forte captazione del tracciante, rispetto alle entità a basso grado.

Grazie all'analisi d'espressione genica, sono stati individuati alcuni trasportatori aminoacidici coinvolti nel meccanismo di captazione (SNAT1). Ulteriori studi funzionali sulle culture cellulari primarie permetteranno di approfondire l'impatto di tali trasportatori nel discriminare i gliomi circoscritti dai gliomi diffusi. A tal proposito, a fine settembre è stato presentato un progetto, in risposta al Bando Fondazione Veronesi 2019.

Inoltre, durante il meeting sono emersi i seguenti risultati:

- I. E' stato creato un registro per tutti i casi LGGs presso il centro di ricerca DKFZ di Heidelberg, con la coordinazione del Dr. O. Witt. Tale registro comprende informazioni cliniche, biologiche e patologiche dei pazienti al fine di selezionare le casistiche eleggibili per i diversi protocolli clinici sponsorizzati dalle case farmaceutiche. Scopo dei trial clinici è quello di verificare l'efficacia di molecole inibitrici del *pathway* MAPK, agendo direttamente sui singoli geni (ad es. BRAF, ERK1,2) e di ridurre la neurotossicità dei trattamenti chemioterapici standard.
- II. E' stato stabilizzato il primo modello cellulare ingegnerizzato di Astrocitoma Pilocitico (PA) che, è stato successivamente impiantato nel topo, creando un modello murino per questa entità tumorale. L'analisi d'espressione genica sul tessuto ha evidenziato un aumento di IL1B e di IL6 che agiscono come Oncogeni Induttori di Senescenza (OIS), aumentando l'espressione del recettore di IL1 (IRAK1). La risposta immunitaria sembra dunque molto attiva nel controllare il grado di malignità del tumore (J. Buhl, DKFZ).
- III. Tale modello cellulare è stato altresì utilizzato per creare delle sottopopolazioni stabilizzate per la mutazione BRAFV600E e per il gene di fusione KIAA1549-BRAF da utilizzare per testare la libreria di molecole del *pathway* MAPK, principale responsabile del processo patogenetico nei tumori LGG (T. Milde, DKFZ). Grazie ad esse è stato possibile identificare rispettivamente BT40 come molecola maggiormente responsiva nelle linee cellulari *BRAF* mutate e BT66 in quelle che presentano il gene di fusione. L'efficacia delle molecole è stata dimostrata in una riduzione di crescita delle cellule e parallelamente, in un aumento del processo di senescenza.
- IV. Sono stati allestiti due modelli murini, uno per l'Astrocitoma Pilocitico e l'altro per l'Astrocitoma Pilomixioide (PMA). L'analisi d'espressione genica mediante *microarray* nel tumore ha evidenziato l'iper-espressione dei geni codificanti le interleuchine, sottolineando l'infiltrazione delle cellule del sistema immunitario (macrofagi) nella massa tumorale e nella microglia circostante la lesione. Il dato è stato poi

---

confermato per immunoistochimica, sia sul modello animale sia sul tessuto tumorale dei pazienti stessi (A. Sommerkamp, DKFZ).

- V. I ricercatori dell'Università di Cagliari hanno eseguito studi d'espressione genica nei PA sovra-tentoriali *versus* le lesioni infra-tentoriali che hanno dimostrato l'iper-espressione del gene *TOX2* nei casi sovra-tentoriali a prognosi peggiore. Parallelamente, grazie all'analisi del profilo di metilazione nei LGG, sono emerse le molecole di protocaderine coinvolte nel meccanismo patogenetico (E. Loi, A.F.V. Benedetti).
- VI. Il metodo ddPCR per la ricerca del gene di fusione KIAA1549-BRAF nel tumore si è dimostrato molto utile, di più facile esecuzione ed interpretazione dei risultati, con notevole risparmio di materiale biologico. Inoltre, permette di rivelare la presenza di annessi amplificati dei due geni (D. Figarella-Branger, Marseille). Si cerca infatti, di affinare sempre più le strategie d'indagine molecolare con quantitativi di materiale di partenza sempre più esigui (ngr) e con tecnologie sempre più accurate e specifiche, al fine di offrire sia un supporto diagnostico più rapido ed accurato per il paziente, sia una possibilità di cura, basata su una medicina sempre più personalizzata, disegnata sul profilo molecolare dei singoli pazienti (*Target Therapy*). A tal proposito, la collaborazione intrapresa l'anno scorso con il gruppo dell'Università di Marsiglia (Dr.ssa Figarella-Branger D.) atta a definire l'impatto della presenza del gene di fusione nel discriminare i gliomi circoscritti dai gliomi diffusi infiltranti, ha portato risultati incoraggianti che, saranno a breve oggetto di pubblicazione
- VII. Il gruppo di ricerca dell'Università "Sapienza" di Roma ha presentato il lavoro collaborativo svolto sui miR nei LGGs: i dati mostrano un forte coinvolgimento del *pathway* di mTOR nella regolazione dell'espressione genica e nel controllo della proliferazione cellulare, con potenziali ricadute terapeutiche per i pazienti. La prosecuzione del progetto consiste ora nell'effettuare le correlazioni genotipo-fenotipo nei casi di LGG per i quali non è stato possibile asportare chirurgicamente completamente il tumore e non sottoposti a terapie aggiuntive (G. Catanzaro).
- VIII. Inoltre, la Dr.ssa Miele ha esposto l'utilità del trattamento con Everolimus nei pazienti non mutati per il gene *BRAF*, come alternativa terapeutica o in combinazione agli inibitori del *pathway* MAPK (Ospedale Bambino Gesù).

Il prossimo meeting scientifico si terrà a Budapest ad aprile 2019 nelle giornate antecedenti il meeting internazionale SIOP.

Allego fatture delle spese sostenute per la partecipazione al meeting. Nello specifico:

5. Spese di viaggio (biglietto aereo + assicurazione volo): 170,89€
6. Trasporto da e verso l'aeroporto (taxi): 43,40€

---

7. Pernottamento in Hotel a Cagliari: 83€

Inoltre, allego attestato di partecipazione all'evento scientifico e presentazione in ppt. esposta.

Con l'augurio che questa collaborazione internazionale possa portare in breve tempo a numerose ricadute scientifiche e ci permetta di elaborare nuovi progetti e nuove linee di ricerca, ringrazio sentitamente l'Associazione per il supporto e per l'incoraggiamento fornitomi.

Cordiali saluti

Dott.ssa Samantha Mascelli





University of Cagliari



Department of Biomedical Sciences

## Certificate of Attendance

This is to certify that the below mentioned person attended the 2018 SIOG-LGG Preclinical Working Group Meeting held in Cagliari, Italy, 13 – 14 September 2018.

We thank you for having taken an active part in this conference and contributing your invaluable expertise in your field.

Prof. Patrizia Zavattari, PhD  
University of Cagliari

Dr. Manuela Badiali  
Ospedale Pediatrico Microcitemico



AO Brotzu

**Ospedale Pediatrico Microcitemico A. Cao**

SSD Laboratorio di Genetica e Genomica



Sistema Sanitario  
Regione Sardegna



## proof of travel insurance

**Insurance Number:** SKY0012012913

**Insurance Policy Number:**

This group contract is made for an indefinite period.

Understood as the insurer is INTER PARTNER ASSISTANCE, S.A., a member of the AXA group, with its Registered Office at Avenue Louise 166, 1050, Brussels, Belgium, registered in the Commercial Register administered by the Greffe de Tribunal de commerce de Bruxelles under the registration number 0415591055, acting by means of the INTER PARTNER ASSISTANCE, branch office, with registered office at Hvězdova 1689/2a, 140 62, Prague 4, Czech Republic, Identification No. (IC): 28225619, registered in the Commercial Register administered by the Municipal Court in Prague under the file reference Section A, entry 59647.

### Policyholder

SkyPicker.com Ltd., with Registered Office at Bakalovo náměstí 2/2, 639 00 Brno, Identification No. (IC): 293 52 886, registered in the Commercial Register administered by the Municipal Court in Prague under the file reference Section C, entry 125031

### Insured Person

Surname, Name  Date of Birth

### Information concerning the Insurance

Beginning of the insurance  End of the insurance  Flight ticket price   
Total insurance premium

### Insured person's statement

This insurance is governed in particular by Act No. 89/2012 Coll., the Civil Code, as amended; by other relevant legislation, the Insurance Contract and provisions of the Kiwi.com General Insurance Terms and Conditions for Travel Insurance dated 9 May 2016 and the Kiwi.com General Insurance Terms and Conditions for Cancelling Travel dated 9 May 2016. By taking out the insurance, the Insured Party represents that they have obtained the Insurance Conditions and that they have been acquainted with their content, and they also consent to processing their personal information pursuant to Act No. 101/2000 Coll. on personal information protection, as amended, to the extent specified in the Insurance Conditions. By taking out the insurance, the Insured Party further represents that they have been acquainted with information for persons and entities interested in insurance pursuant to Section 2760 of Act No. 89/2012 Coll., the Civil Code, as amended. This information is contained in the Kiwi.com General Conditions dated 9 May 2016 and in the Kiwi.com Cancellation Conditions dated 9 May 2016.

This proof of travel insurance also constitutes an insurance policy within the meaning of Section 2775 of Act No. 89/2012 Coll., the Civil Code.

The insurance is concluded Date  At  a.m/p.m



Kiwi.com s.r.o.  
Bakalovo náměstí 2/2, 639 00 Brno - Střičice  
IČ: 29352886 DIČ: CZ29352886

Signature or stamp of the policyholder

Agreed electronically



**travel insurance**

Insurance Number: SKY0012012913

Name


Surname

Date of Birth

Insurance Validity (from-till)

**+44 1737 334 223**

The operators of the medical assistance line are available 24 hours a day.



### how to proceed in a loss event

After calling the assistance line, the operator will ask you to provide the following information:

- the name, surname and date of birth the person affected by the incident
- insurance number
- the insurance purchased
- travel cancellation insurance  YES  NO
- the telephone number that you can be called back on
- a brief description of the problem that has arisen

The assistance service has the right to request a copy of the assistance card. In this case, please send a copy of this document immediately by email to [info@axa-assistance.cz](mailto:info@axa-assistance.cz).

## Who Is the Travel Insurance for?

Foreign travel insurance is for everyone travelling outside the borders of their own country and who want to travel all over the world.

When travelling outside the country the standard health insurance of a person's home country does not usually apply. Therefore, it is essential to take out foreign travel insurance to cover the costs of medical treatment, transfers, hospitalisation etc. If a traveller does not take out this insurance and then runs into problems, these items and services must be paid for out of his/her own pocket.

## Insurance Start and Period

Travel insurance is arranged as short-term insurance for a fixed period. The insurance cover is always established when it is paid for, the minimum cover period is one day. The cover period is shown on the Travel Insurance Certificate. Travel insurance with a return air ticket is arranged for the entire stay of the insured abroad, travel insurance with a one-way air ticket is arranged for 15 or 31 consecutive calendar days, the first day of the insurance cover is the day shown on the purchased one-way air ticket as the day of departure.

The travel insurance automatically ends when the period shown on the Travel Insurance Certificate expires. The travel insurance also automatically includes air ticket cancellation insurance. Trip cancellation insurance starts on the day the insurance is arranged and ends on the day shown on the Travel Insurance Certificate as the day the travel insurance starts.

See [Article 3 of the General Insurance Terms and Conditions for Kiwi.com Travel Insurance \(hereinafter GIBTC\)](#) for detailed information about the beginning, period and end of the insurance cover

## Insurance Description

### Medical Expenses Insurance

This type of insurance covers the costs of medical care if the insured has an acute illness or personal accident during his/her stay abroad. Health care includes, for example, a medical examination and treatment including basic dental treatment, medicines, costs of hospitalisation as well as transferring the insured to a health care facility or back to the home country if necessary. See [GIBTC, Part II, Section A\)](#) for detailed information.

**Basic exclusions:** the insurance does not cover treatment of illnesses or accidents that existed or occurred during the 12 months before arranging the insurance; situations where medical care is appropriate and useful but can be postponed until the insured returns home; dental crowns, braces, bridgework etc. The insurance also does not cover the costs of pregnancy tests, abortions, complications of a high-risk pregnancy or any complications after the 26th week of pregnancy, including childbirth.

### Personal Accident Insurance

This type of insurance provides financial compensation for the permanent consequences of an accident to or the death of the insured as a result of an accident when abroad. See [GIBTC, Part II, Section B\)](#) for detailed information.

**Basic exclusions:** the insurance does not cover situations where the insured suffered an accident before the insurance started and is now suffering from the consequences of such or health consequences caused by an illness.

### Damage Liability Insurance

This type of insurance provides compensation for damage inflicted by the insured on a third party, where the insured is liable to cover this damage. The insurance indemnification can be claimed for health impairment, or death, including compensation for pain and damage to property (damage, loss, destruction). See [GIBTC, Part II, Section C\)](#) for detailed information .

**Basic exclusions:** the insurance does not cover damage inflicted by the insured on a close person (e.g. a family member) or damage caused when carrying out any type of gainful activity. Moreover, it does not cover damage caused by operating or driving a vehicle, vessel or aircraft. It also does not cover damage to borrowed or hired items or items entrusted for use for a fee (e.g. under a lease or borrowed from a friend or acquaintance).

### Baggage Insurance

This type of insurance covers damage to baggage incurred by the insured as a result of a theft or break-in, as well as the theft of an item that the insured could not look after because of a personal accident or traffic accident, and other damage to or destruction of an item due to a natural disaster and the costs of issuing replacement documents if they are stolen. It also covers baggage which is owned by the insured and which he/she took on the journey with him/her or which he/she acquired on his/her travels. See [GIBTC, Part II, Section D\)](#) for detailed information.

**Basic exclusions:** the insurance does not cover situations where the insured's baggage is stolen or damaged due to breaking and entering into a tent or caravan. At the same time the insurance does not cover theft of or damage to the baggage entrusted to a carrier.

## Assistance Service Insurance

This type of insurance provides aid and support when abroad. We are available 24 hours a day 7 days a week and can be contacted at any time when necessary. See [GIBTC, Part II, Section E](#) for detailed information .

The insurance covers telephone assistance for the insured when travel abroad (e.g. search = for suitable health care facilities, help with interpreting etc.)

## Delayed Baggage Insurance, Flight Delay and Cancellation Insurance

This insurance covers the expenses of the insured because the air carrier did not hand over the baggage for more than 6 hours or because the flight was delayed by 6 hours or more. It also covers the costs incurred because a flight was cancelled and alternative transport was not provided within 6 hours. The insured will be entitled to compensation for basic food and drink, toiletries and the costs spent travelling to catch the alternative transport service. See [GIBTC, Part II, Sections F and G](#) for detailed information.

**Basic exclusions:** the insurance does not cover a delay or cancellation of a charter flight (unscheduled air service).

## Missed Flight Insurance

This insurance covers the expenses of the insured because he/she missed a flight because of a traffic accident, a passenger vehicle used to get to the airport breaks down or a public transport service is delayed. The insured will be entitled to compensation for the additional costs of transport to the alternative departure place, food and drink and accommodation. See the [GIBTC, Part II, Section H](#) for detailed information.

**Basic exclusions:** the insurance does not cover a passenger vehicle malfunction discovered at home, a public transport service delay caused by industrial action or missing the flight because of not leaving enough time.

## Trip Cancellation Insurance

This insurance covers the cost of an air ticket purchased by the insured if he/she was unable to travel for serious reasons (e.g. acute illness, accident to the insured or family member, death of the insured or family member, damage to the insured's property etc.). See the [Kiwi.com](#) Cancellation Conditions for detailed information

The insurance also covers insured persons who the event relates to.

**Basic exclusions:** the insurance does not cover an illness or personal accident that occurred before the start of the insurance, even if a medical examination or treatment was not carried out. This exclusion does not apply to a stabilised chronic illness (i.e. long-term illness for which the insured has not been hospitalised during the last 12 months or for which the treatment method or medicines have not changed). The insurance also does not cover mental disorders or illnesses, or events connected with pregnancy discovered before the start of the insurance (including health complications connected with pregnancy).

## Insurance Indemnification Limits and Products

Two types of travel insurance can be arranged: Travel Basic and Travel Plus. They differ in their extent and insurance cover limits. See the table "[Scope of Insurance](#)", which is a part of the GIBTC for detailed information.

## Assistance Service

If a loss occurs or is even suspected, the insured must immediately contact the non-stop assistance service on Tel. No. **+ 44 1737 334 223**. Our staff will recommend the best possible procedure for dealing with the situation. They will recommend the nearest cooperating doctor etc.

## Name of the Insurance Company (Insurer)

INTER PARTNER ASSISTANCE, S. A., a member of the AXA group, registered office Avenue Louise 166, 1050, Brussels, Belgium, incorporated in the Companies Register with the Greffe de Tribunal de commerce de Bruxelles under Reg. No. 0415591055, acting through INTER PARTNER ASSISTANCE, organisational unit, registered office Hvězdova 1689/2a, 140 62 PRAGUE 4, Czech Republic, Company Registration No. 28225619, incorporated in the Companies Register with the Municipal Court in Prague, Section A, Inset No. 59647.

## Final Points

Please study the insurance terms and conditions and other documents that you will receive in connection with the insurance cover carefully. Make sure that the insurance includes everything that you, as the client, asked for. If you have any queries, please do not hesitate to contact our customer helpline on Tel. No. **+ 44 1737 334 223**.

**This summary is only a general overview of travel insurance and does not replace either the insurance terms and conditions or other documents that are an integral part of an insurance agreement.**

		Travel Basic	Travel Plus
	Insurance coverage	Insurance indemnification limit	Insurance indemnification limit
<b>MEDICAL EXPENSES</b>	Total limit	60,000 €	100,000 €
	- repatriation and medical transports	real costs up to the total limit	real costs up to the total limit
	- dental treatment	200 €	320 €
<b>PERSONAL ACCIDENT</b>	Accidental death	-	7,000 €
	Permanent effects	-	14,000 €
<b>TRAVEL PERSONAL LIABILITY</b>	Personal liability – health	-	30,000 €
	Personal liability – property	-	15,000 €
	Deductible	-	100 €
<b>BAGGAGE</b>	Total limit	-	800 €
	Limit per item	-	360 €
	Loss of personal documents	200 €	200 €
<b>ASSISTANCE SERVICES</b>	Tourist information	YES	YES
	Medical information	YES	YES
	Telephone help	YES	YES
	Translations	YES	YES
<b>BAGGAGE DELAY</b>	Baggage delay	-	100 €
<b>FLIGHT DELAY</b>	Flight delay and cancellation	-	20 € per hour, max. 100 €
<b>MISSED FLIGHT</b>	Missed flight	-	100 €
<b>TRIP CANCELLATION</b>	Cancellation of flight ticket and subsequent services – total limit	up to the paid value of the flight and subsequent services paid for, but no more than 2 000 €	up to the paid value of the flight and subsequent services paid for, but no more than 2 000 €
	Deductible for flight cancellation causes referred to in the General Conditions	10%	10%
	Deductible for flightdownstream service cancellation causes referred to in the General Conditions	20%	20%

**Partenza** 2h 10m

**✈ 1. Volo - ven, set 14**

Cagliari - Aeroporto di Cagliari-Elmas **CAG** 17:55

Rome - Aeroporto di Roma-Fiumicino **FCO** 19:00  
Terminal 1

*Volo n.: AZ1562 Compagnia aerea: Alitalia Durata: 1h 5m*

🕒 Scalo 1h 40m

**✈ 2. Volo - ven, set 14**

Rome - Aeroporto di Roma-Fiumicino **FCO** 20:40  
Terminal 1

Genoa - Aeroporto di Genova-Sestri **GOA** 21:45

*Volo n.: AZ1385 Compagnia aerea: Alitalia Durata: 1h 5m*

**👤 Visti**

Spetta al passeggero ottenere qualsiasi visto richiesto, tra cui eventuali visti di transito dall'aeroporto. Kiwi.com declina ogni responsabilità in tal senso. Ricordiamo che potrebbe essere negato l'imbarco ai passeggeri sprovvisti dei documenti obbligatori. Per maggiori informazioni su tutti i requisiti per il visto, rivolgiti allo **IATA Travel Centre** oppure contatta l'ambasciata o il Ministero degli Esteri.






# Biglietto elettronico

Numero di prenotazione di Kiwi.com: 7873333

Numero di prenotazione (PNR): SLEXUN

Numero biglietto elettronico: 055-7124087596



 <b>Informazioni volo</b>	Cagliari - Aeroporto di Cagliari-Elmas <b>CAG</b>	2018 set 14 17:55 Ora locale
	Rome - Aeroporto di Roma-Fiumicino <b>FCO</b> - Terminal 1	2018 set 14 19:00 Ora locale
	Volo n.: AZ1562 Compagnia aerea: Alitalia	
 <b>Passeggeri</b>	Samantha Mascelli	PNR: SLEXUN E-ticket number: 055-7124087596
	 Check-in in aeroporto richiesto con biglietto elettronico	
 <b>Bagaglio</b>	1x Bagaglio a mano 8 kg	55 x 25 x 35 cm
	Le restrizioni per il bagaglio sono parte integrante della politica della compagnia aerea e potrebbero essere soggette a modifica. Per consultare la franchigia bagaglio in vigore, consulta la pagina Gestisci prenotazione su Kiwi.com.	
	La tariffa del bagaglio da imbarcare è di norma più economica di quella applicata in aeroporto.	
 <b>Check-in</b>	Il servizio di check-in online non è disponibile per questo volo. Dovrai effettuare il check-in online di persona in aeroporto, senza costi aggiuntivi. <i>Ti invitiamo caldamente a presentarti in aeroporto almeno due ore prima dell'orario di partenza previsto. Tutti gli orari sono locali.</i>	
 <b>Notifica del biglietto elettronico</b>	Tutti i servizi erogati dal vettore Alitalia sono soggetti ai relativi Termini e condizioni. Per maggiori informazioni, consulta il sito Web della compagnia aerea.	
 <b>Carta di credito usata per l'acquisto del volo</b>	Questa è una copia della carta di credito aziendale usata per acquistare i biglietti; alcune compagnie aeree la potrebbero richiedere ai fini di verifica. Stampa il tuo biglietto elettronico e portalo con te durante il viaggio.	
		







Numero di prenotazione di Kiwi.com: 7873333


Numero di prenotazione (PNR): SLEXUN


Numero biglietto elettronico: 055-7124087596


 <b>Informazioni volo</b>	Rome - Aeroporto di Roma-Fiumicino <b>FCO</b> - Terminal 1	2018 set 14 20:40 Ora locale
	Genoa - Aeroporto di Genova-Sestri <b>GOA</b>	2018 set 14 21:45 Ora locale
	Volo n.: AZ1385 Compagnia aerea: Alitalia	

 <b>Passeggeri</b>	Samantha Mascelli	PNR: SLEXUN
	 Check-in in aeroporto richiesto con biglietto elettronico	E-ticket number: 055-7124087596







 <b>Bagaglio</b>	1x Bagaglio a mano 8 kg	55 x 25 x 35 cm
	Le restrizioni per il bagaglio sono parte integrante della politica della compagnia aerea e potrebbero essere soggette a modifica. Per consultare la franchigia bagaglio in vigore, consulta la pagina Gestisci prenotazione su Kiwi.com.	
	La tariffa del bagaglio da imbarcare è di norma più economica di quella applicata in aeroporto.	

 <b>Check-in</b>	Il servizio di check-in online non è disponibile per questo volo. Dovrai effettuare il check-in online di persona in aeroporto, senza costi aggiuntivi. <i>Ti invitiamo caldamente a presentarti in aeroporto almeno due ore prima dell'orario di partenza previsto. Tutti gli orari sono locali.</i>
---	--

 <b>Notifica del biglietto elettronico</b>	Tutti i servizi erogati dal vettore Alitalia sono soggetti ai relativi Termini e condizioni. Per maggiori informazioni, consulta il sito Web della compagnia aerea.
---	---

 <b>Carta di credito usata per l'acquisto del volo</b>	Questa è una copia della carta di credito aziendale usata per acquistare i biglietti; alcune compagnie aeree la potrebbero richiedere ai fini di verifica. Stampa il tuo biglietto elettronico e portalo con te durante il viaggio.
---	---



 <b>Contatti</b>	<p>Per qualunque problema con il tuo viaggio o se avessi bisogno di ulteriore assistenza, ti invitiamo a contattarci immediatamente:</p> <p><b>IT: +39 0694800452</b>      <b>RU: ++74993488053</b>      <b>US: +1 2028444159</b> <b>TH: +66 20184125</b>      <b>AU: +61 261450125</b></p>
 <b>Passaporto/Visto/Salute</b>	<p>Sembra che non sia necessario alcun visto per questo viaggio. Kiwi.com declina ogni responsabilità per qualsiasi problema in materia di visti (compresi i visti di transito dall'aeroporto). Potrebbe essere negato l'imbarco ai passeggeri sprovvisti dei documenti obbligatori. Assicurati di essere in possesso di tutti i documenti obbligatori per l'intera durata del viaggio (passaporto valido, visti necessari e un certificato delle eventuali vaccinazioni consigliate per le destinazioni raggiunte).</p>
 <b>Pasti</b>	<p>La maggior parte delle compagnie aeree non include i pasti nelle prenotazioni. In genere è possibile acquistare spuntini e bevande durante il volo. Se desideri ordinare un pasto prima del volo, visita la pagina Gestisci prenotazione. Alcuni cibi e bevande potrebbero essere ammessi a bordo; le sostanze liquide sono soggette a un limite di 100 ml e devono essere trasportate all'interno di buste di plastica munite di chiusura a zip.</p>
 <b>Condizioni tariffa</b>	<p>I nostri servizi non possono essere annullati né rimborsati. Tutte le modifiche sono a pagamento. Per effettuare modifiche, visita la pagina Gestisci prenotazione.</p>
 <b>Dettagli del volo</b>	<p>Le informazioni riferite al terminal e al velivolo contenute in questa pagina sono aggiornate al momento della prenotazione ma potrebbero essere soggette a modifica. Verifica queste informazioni direttamente in aeroporto.</p>
 <b>Assicurazione di viaggio</b>	<p>Consigliamo vivamente di sottoscrivere un'assicurazione di viaggio per l'intera durata del viaggio.</p>

Carta d'imbarco  
Boarding pass

Nome del passeggero / Name of passenger

MASCELLI/SAMANTHA MS  
ROME FIUMICINO /FCO  
GENOA /GOA

ECONOMY  
Volo / Flight  
Classe / Class Data / Date  
Ora partenza  
Dep. Time

AZ 1385 W 14SEP20:40

B24 20:05 21B  
Uscita / Gate  
Ora imbarco  
Boarding time Posto / Seat

E-TKT0557124087596  
150 BVK

departure time



AEROPORTO DI GENOVA  
CARTA D'IMBARCO  
BOARDING PASS  
NOME DEL PASSEGGERO / NAME OF PASSENGER

MASCELLI/SAMANTHA MS  
ROME FIUMICINO /FCO  
CAGLIARI /CAG

ECONOMY  
VOLO / FLIGHT  
CLASSE / CLASS DATA / DATE

AZ 1593 L 13SEP09:25

B29 08:45 5A

E-TKT0557124087595  
087 BJD



Carta d'imbarco  
Boarding pass

Nome del passeggero / Name of passenger

MASCELLI/SAMANTHA MS  
CAGLIARI /CAG  
ROME FIUMICINO /FCO

ECONOMY  
Volo / Flight  
Classe / Class Data / Date  
Ora partenza  
Dep. Time

AZ 1562 W 14SEP18:55

16 18:30 2C  
Uscita / Gate  
Ora imbarco  
Boarding time Posto / Seat

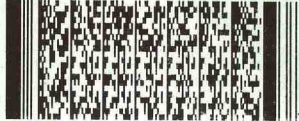
E-TKT0557124087596  
197 BVK

MASCELLI/SAMANTHA MS  
CAGLIARI /CAG  
ROME FIUMICINO /FCO

ECONOMY  
AZ 1562 W 14SEP

SEAT 2C

ZONE 1 197 BVK



ALTOPASCIO (LU)  
Loc. Ponte alla Ciliegia, 11  
Tel. 0583/28731  
Fax1 0583/286542  
Fax2 0583/287327  
www.bardahl.it

ADDITIVES & LUBRICANTS

Maroil s.r.l. - Bardahl Italia

RICEVUTA 84  
Taxi N. Città 13/9/18

Per servizio svolto da

Prezzo Euro 20,40

FIRMA

Esente IVA per gli articoli 10 e 32 della legge 633 del 26-10-1972



GENOVA  
Via XX Settembre, 20  
Tel. 010.59.19.90  
010.570.59.39  
www.zeffirino.com

Ristorante aperto con orario continuato  
dalle ore 12 alle 24 tutti i giorni, tutto l'anno

RICEVUTA 5  
Taxi n. Città 14/09/18

Sig.

Per servizio svolto da

a Prezzo Euro 23,00

FIRMA

Esente IVA per gli articoli 10 e 32 della legge 633 del 26-10-1972

RADIO TAXI Tel. 010.59.66





# HOTEL DUE COLONNE

★★★  
SUPERIOR

Due Colonne di Palmas Elisabetta & C. s.  
P.I. IT02810590

Via Sardegna, 4/8 - 09124 Cagliari  
Tel. 070 658710 - Fax 070 658711  
E-mail: hotelduecolonne@libero.it  
www.hotelduecolonne.cagliari.it  
www.hotel2colonne.it

Tipo Doc. Ricevuta NR. 1535 DATA 14/09/2018  
Intestazione SIOP-LGG2018Mascelli Samantha - Camera N. 202

PAGOBANCOMAT  
PAGOBANCOMAT ICC  
**ACQUISTO**  
HOTEL DUE COLONNE  
VIA SARDEGNA, 8  
CAGLIARI

Eserc. 4048933  
A.I.I.C. 00000002008  
Data 14/09/18 Ora 08:30  
TML 30500810 STAN 000459  
Mod. Online B.C. ICC  
AUT. 850318 OPER. 000493  
A.ID A0000001410001  
APPL PagoBancomat  
ATC 06C3 TCC 380 TT 00  
TrCC 978 UN E5DCAA63  
TVR 8000008000  
T.C. C66C8744E1C52A2E  
IAD 06010A036420000F7000  
00000000000000000000  
000000  
CVM Pin Offline  
--- COPIA --- CLIENTE ---  
**IMPORTO EUR 83,00**

TRANSAZIONE ESEGUITA  
GRAZIE E ARRIVEDERCI  
UNICREDIT SPA

### QUANTITA', NATURA E QUALITA' DEI BENI O SERVIZI

Camera e Colazione dal 13/09/2018 al 14/09/2018 1 gg.  
Persone 1  
Dal 13/09/2018 gg. 1 X Euro 88,50

Subtotale Camera e Colazione

\* 1 CAFFE'

Subtotale Bar

Subtotale extra

Totale conto  
SCONTO  
14/09/2018 08:29  
Pag. 83,00 BANCOMAT

Importi

88,50

88,50

1,00

1,00

1,00

89,50

-6,50

S.E. & O. Hotel DUE COLONNE CAGLIARI



Totale Pagato 83,00

Totale Sospeso 0,00

Tot. Documento 83,00

Serie XA N° 3661 /18

**Partenza** 2h 10m

**✈ 1. Volo - gio, set 13**

Genoa - Aeroporto di Genova-Sestri **GOA** 07:30

Rome - Aeroporto di Roma-Fiumicino **FCO** 08:30  
Terminal 1

*Volo n.: AZ1396 Compagnia aerea: Alitalia Durata: 1h 0m*

🕒 Scalo 55m

**✈ 2. Volo - gio, set 13**

Rome - Aeroporto di Roma-Fiumicino **FCO** 09:25  
Terminal 1

Cagliari - Aeroporto di Cagliari-Elmas **CAG** 10:35

*Volo n.: AZ1593 Compagnia aerea: Alitalia Durata: 1h 10m*

**👤 Visti**

Spetta al passeggero ottenere qualsiasi visto richiesto, tra cui eventuali visti di transito dall'aeroporto. Kiwi.com declina ogni responsabilità in tal senso. Ricordiamo che potrebbe essere negato l'imbarco ai passeggeri sprovvisti dei documenti obbligatori. Per maggiori informazioni su tutti i requisiti per il visto, rivolgiti allo **IATA Travel Centre** oppure contatta l'ambasciata o il Ministero degli Esteri.

# Biglietto elettronico

Numero di prenotazione di Kiwi.com: 7873255

Numero di prenotazione (PNR): OCBXMW

Numero biglietto elettronico: 055-7124087595



 <b>Informazioni volo</b>	Genoa - Aeroporto di Genova-Sestri <b>GOA</b> Rome - Aeroporto di Roma-Fiumicino <b>FCO</b> - Terminal 1 Volo n.: AZ1396 Compagnia aerea: Alitalia	2018 set 13 07:30 Ora locale 2018 set 13 08:30 Ora locale
 <b>Passeggeri</b>	Samantha Mascelli  Check-in in aeroporto richiesto con biglietto elettronico	PNR: OCBXMW E-ticket number: 055-7124087595
 <b>Bagaglio</b>	1x Bagaglio a mano 8 kg	55 x 25 x 35 cm
 <b>Check-in</b>	Il servizio di check-in online non è disponibile per questo volo. Dovrai effettuare il check-in online di persona in aeroporto, senza costi aggiuntivi. <i>Ti invitiamo caldamente a presentarti in aeroporto almeno due ore prima dell'orario di partenza previsto. Tutti gli orari sono locali.</i>	
 <b>Notifica del biglietto elettronico</b>	Tutti i servizi erogati dal vettore Alitalia sono soggetti ai relativi Termini e condizioni. Per maggiori informazioni, consulta il sito Web della compagnia aerea.	
 <b>Carta di credito usata per l'acquisto del volo</b>	Questa è una copia della carta di credito aziendale usata per acquistare i biglietti; alcune compagnie aeree la potrebbero richiedere ai fini di verifica. Stampa il tuo biglietto elettronico e portalo con te durante il viaggio.	
		













# Biglietto elettronico

Numero di prenotazione di Kiwi.com: 7873255







Numero di prenotazione (PNR): OCBXMW

Numero biglietto elettronico: 055-7124087595



 <b>Informazioni volo</b>	Rome - Aeroporto di Roma-Fiumicino <b>FCO</b> - Terminal 1	2018 set 13 09:25 Ora locale
	Cagliari - Aeroporto di Cagliari-Elmas <b>CAG</b>	2018 set 13 10:35 Ora locale
	Volo n.: AZ1593 Compagnia aerea: Alitalia	
 <b>Passeggeri</b>	Samantha Mascelli	PNR: OCBXMW E-ticket number: 055-7124087595
	 Check-in in aeroporto richiesto con biglietto elettronico	
 <b>Bagaglio</b>	1x Bagaglio a mano 8 kg	55 x 25 x 35 cm
	Le restrizioni per il bagaglio sono parte integrante della politica della compagnia aerea e potrebbero essere soggette a modifica. Per consultare la franchigia bagaglio in vigore, consulta la pagina Gestisci prenotazione su Kiwi.com.	
	La tariffa del bagaglio da imbarcare è di norma più economica di quella applicata in aeroporto.	
 <b>Check-in</b>	Il servizio di check-in online non è disponibile per questo volo. Dovrai effettuare il check-in online di persona in aeroporto, senza costi aggiuntivi. <i>Ti invitiamo caldamente a presentarti in aeroporto almeno due ore prima dell'orario di partenza previsto. Tutti gli orari sono locali.</i>	
 <b>Notifica del biglietto elettronico</b>	Tutti i servizi erogati dal vettore Alitalia sono soggetti ai relativi Termini e condizioni. Per maggiori informazioni, consulta il sito Web della compagnia aerea.	
 <b>Carta di credito usata per l'acquisto del volo</b>	Questa è una copia della carta di credito aziendale usata per acquistare i biglietti; alcune compagnie aeree la potrebbero richiedere ai fini di verifica. Stampa il tuo biglietto elettronico e portalo con te durante il viaggio.	
		



 <b>Contatti</b>	<p>Per qualunque problema con il tuo viaggio o se avessi bisogno di ulteriore assistenza, ti invitiamo a contattarci immediatamente:</p> <p><b>IT: +39 0694800452</b>      <b>RU: ++74993488053</b>      <b>US: +1 2028444159</b> <b>TH: +66 20184125</b>      <b>AU: +61 261450125</b></p>
 <b>Passaporto/Visto/Salute</b>	<p>Sembra che non sia necessario alcun visto per questo viaggio. Kiwi.com declina ogni responsabilità per qualsiasi problema in materia di visti (compresi i visti di transito dall'aeroporto). Potrebbe essere negato l'imbarco ai passeggeri sprovvisti dei documenti obbligatori. Assicurati di essere in possesso di tutti i documenti obbligatori per l'intera durata del viaggio (passaporto valido, visti necessari e un certificato delle eventuali vaccinazioni consigliate per le destinazioni raggiunte).</p>
 <b>Pasti</b>	<p>La maggior parte delle compagnie aeree non include i pasti nelle prenotazioni. In genere è possibile acquistare spuntini e bevande durante il volo. Se desideri ordinare un pasto prima del volo, visita la pagina Gestisci prenotazione. Alcuni cibi e bevande potrebbero essere ammessi a bordo; le sostanze liquide sono soggette a un limite di 100 ml e devono essere trasportate all'interno di buste di plastica munite di chiusura a zip.</p>
 <b>Condizioni tariffa</b>	<p>I nostri servizi non possono essere annullati né rimborsati. Tutte le modifiche sono a pagamento. Per effettuare modifiche, visita la pagina Gestisci prenotazione.</p>
 <b>Dettagli del volo</b>	<p>Le informazioni riferite al terminal e al velivolo contenute in questa pagina sono aggiornate al momento della prenotazione ma potrebbero essere soggette a modifica. Verifica queste informazioni direttamente in aeroporto.</p>
 <b>Assicurazione di viaggio</b>	<p>Consigliamo vivamente di sottoscrivere un'assicurazione di viaggio per l'intera durata del viaggio.</p>