

I tumori da HPV

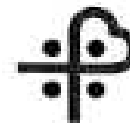


Daniele Farci

**S.C. Oncologia Medica
Ospedale Oncologico Businco - Cagliari
Consigliere Nazionale AIOM
Consigliere Ordine Medici Cagliari**



SISTEMA SANITARIO DELLA SARDEGNA



AO Brotzu

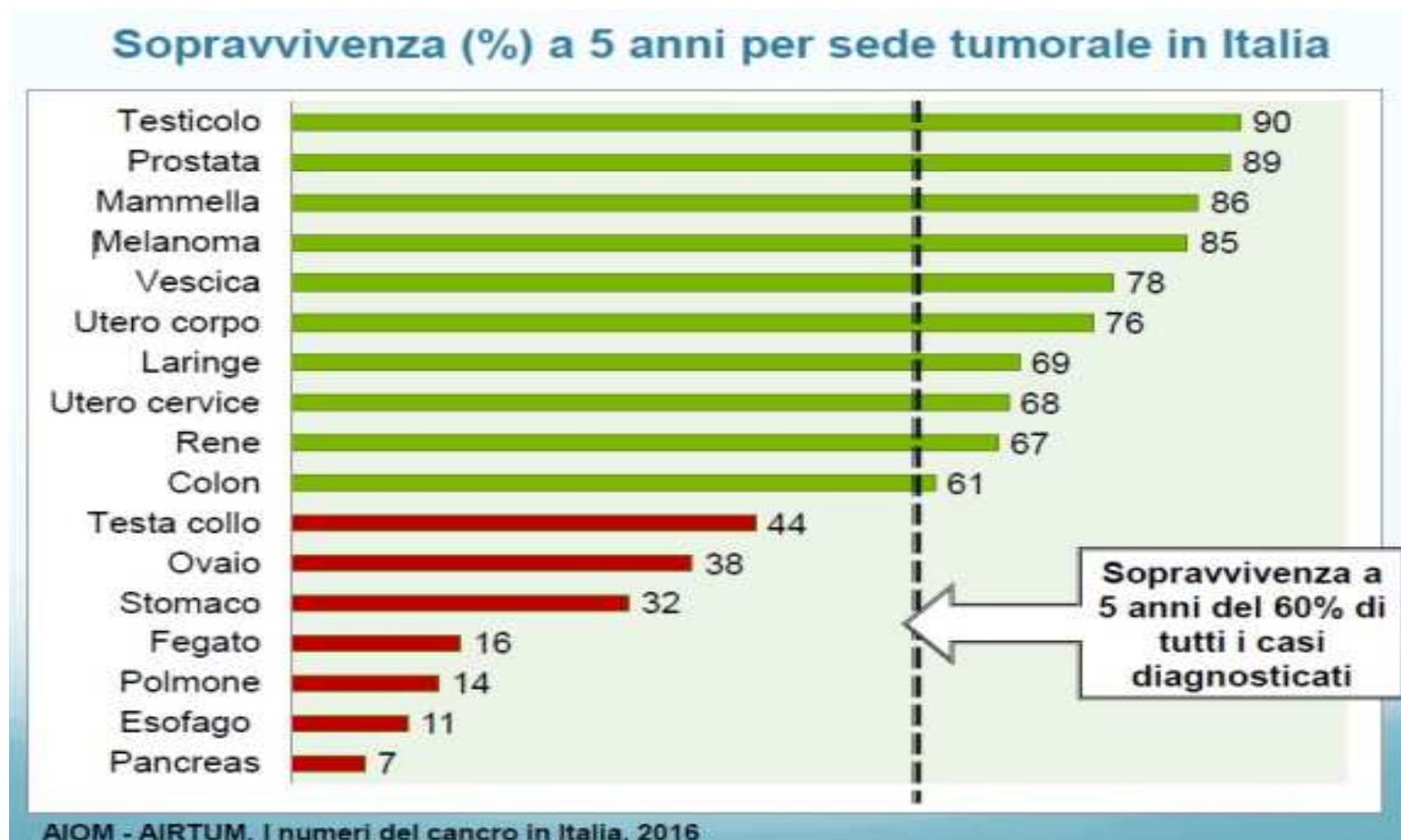


Nuove diagnosi di tumore nel 2017



- **Stimati 369.000 nuovi casi**
- 192.000 negli uomini, 177.000 nelle donne
- Rispetto al 2015: 2.400 casi in meno tra gli uomini e 7.100 casi in più tra le donne
- **Ogni giorno** in Italia più di **1.000** persone hanno ricevuto una nuova diagnosi di tumore
- **30** nuove diagnosi in pazienti di età inferiore a 40 anni

Aumento della sopravvivenza media a 5 anni



Diminuzione della mortalità per tumore



Prevalenza

- **3.300.000** di persone con una diagnosi recente o pregressa di cancro
- 46% maschi, 54% femmine
- Negli uomini il 70% sono rappresentati da pazienti con tumore della prostata, del colon o della vescica, mentre nelle donne oltre il 40% è rappresentato da persone con un pregresso tumore della mammella
- 5,4% di tutta la popolazione italiana
- Trend in crescita: erano 2.500.000 nel 2010, ne sono attese 4.500.000 nel 2020

I numeri del cancro in Sardegna

- Stima dell'**incidenza**: più di 9.000 nuovi casi nel 2017
- Stima della **prevalenza**: più di 70.000

Fattori che impattano sull'andamento dell'incidenza e della mortalità

- **Prevenzione primaria** in particolare per i tumori fumo-correlati e per gli stili di vita
- **Programmi di screening** (mammella, cervice uterina, colon-retto)
- **Miglioramenti nella diagnostica**
- **Miglioramento nella terapia**
- Nuovi farmaci (chemioterapia, ormonoterapia, terapie biologiche, terapie target, immunoterapia)
- Terapia chirurgica
- Radioterapia

Prevenzione primaria

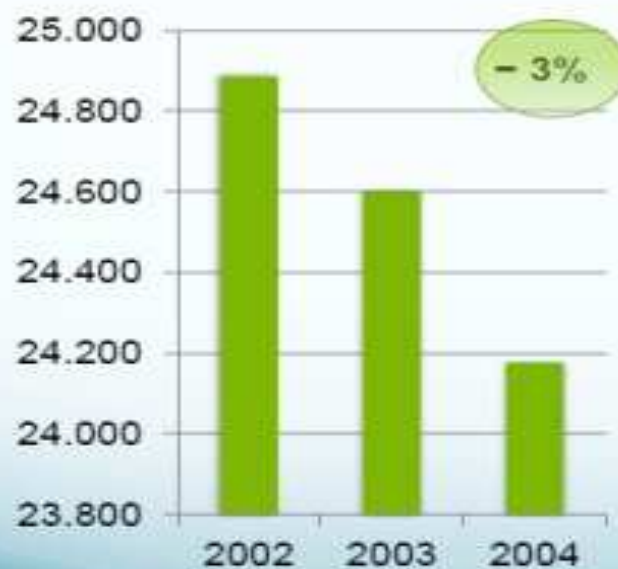
Andamento dell'incidenza del carcinoma del polmone nei due sessi (2014-2017)

Anni	Uomini N. di nuovi casi	Donne N. di nuovi casi
2014	29.500	11.400
2015	29.400	11.700
2016	27.800	13.500
2017	28.200	13.600
2014-2017	-1.300	+2.200

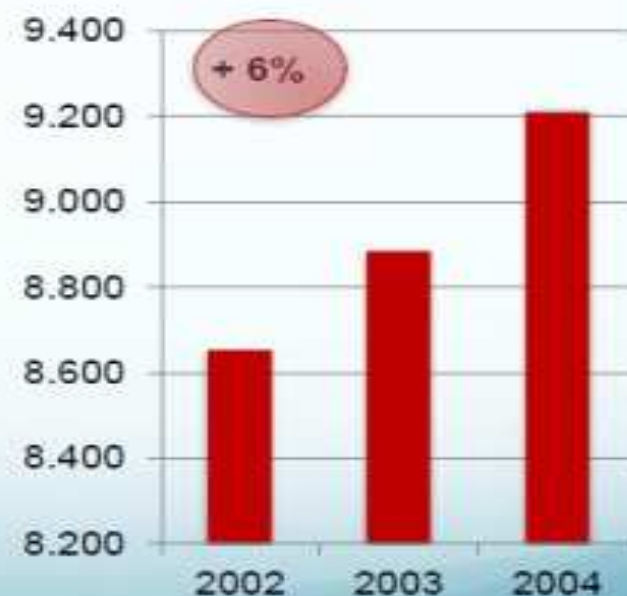
Prevenzione primaria

Andamento della mortalità per carcinoma del polmone nei due sessi (2012-2014)

N. decessi nel sesso maschile

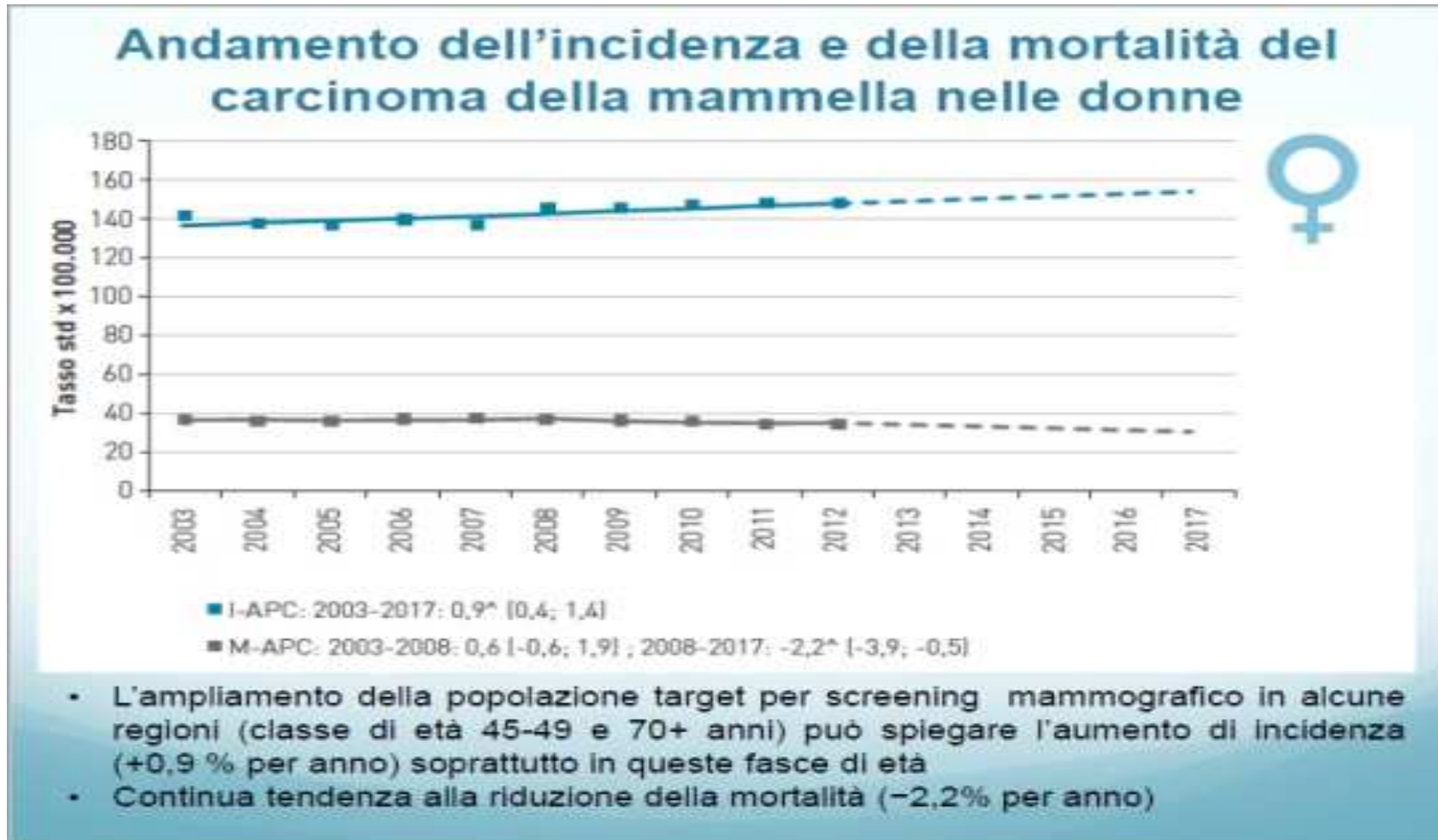


N. decessi nel sesso femminile



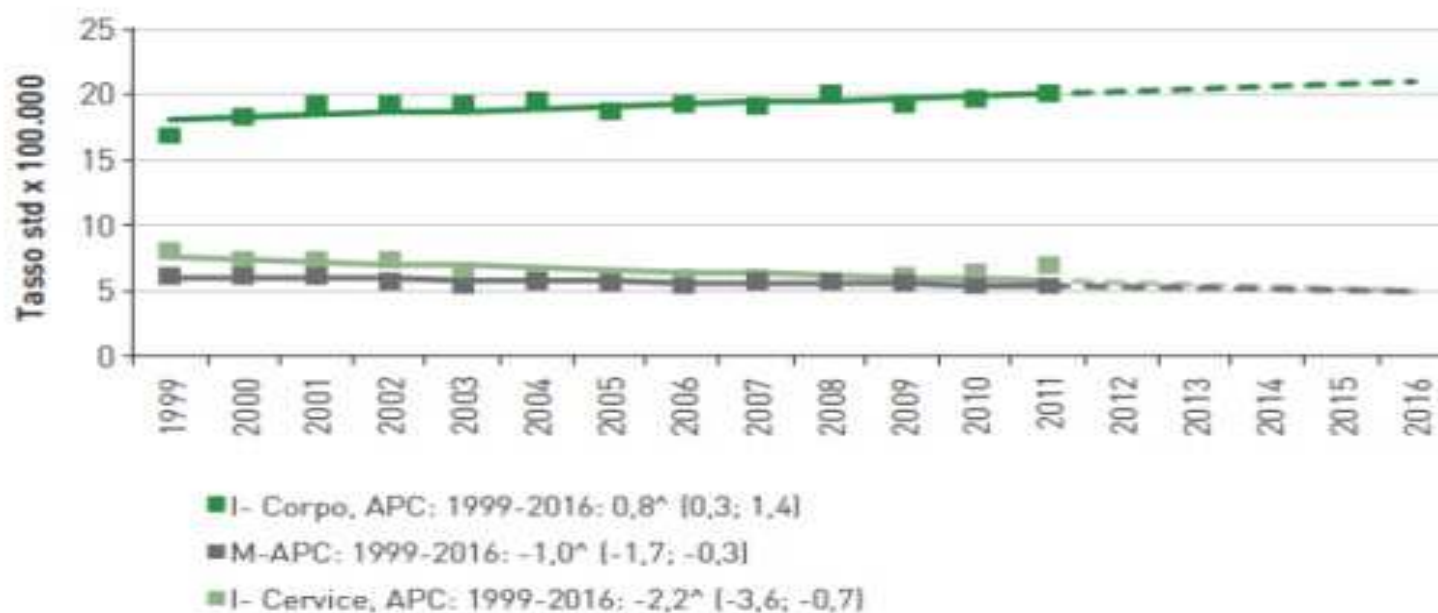
Dati ISTAT 2012, 2013, 2014

Screening



Screening

Andamento di incidenza e mortalità del carcinoma della cervice e corpo dell'utero



- Incidenza in calo per il carcinoma della cervice -2,2% per anno
- Decremento globale della mortalità -1% per anno

AIOM - AIRTUM, I numeri del cancro in Italia, 2016

Tumori attribuibili a fattori di rischio

Fattore di rischio	Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio	
	USA, 2012*	Regno Unito, 2010**
	%	%
Tabacco	33	19
Dieta	5	19
Sovrappeso, obesità	20	5
Inattività fisica	5	1
Abuso di bevande alcoliche	3	4
Fattori occupazionali	5	4
Infezioni	8	3
Radiazioni ionizzanti e esposizione a raggi UV	2	5
Inquinamento ambientale	2	-

TABELLA 1. Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio.

*American Association for Cancer Research, 2013.

** Parkin DM. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in UK in 2010. Br J Cancer, 2011.

Oncogenesi da Virus

Nel 2008 l'eziologia virale di un tumore venne riconosciuta nel 16% dei casi; in Italia nell'8,5%

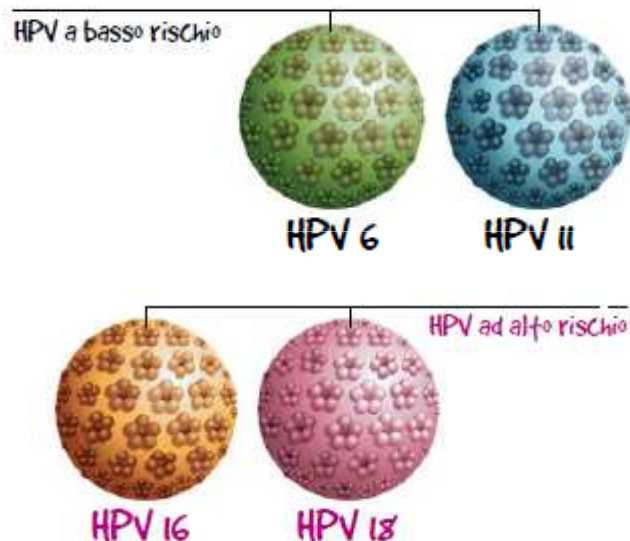
DNA Virus	Tumore
Papilloma	Cervice uterina, Testa-Collo, Ano, Vulva, Vagina, Pene
Epstein Barr	Ca. naso-faringeo, Linfoma di Burkitt, Linfoma Hodgkin e non-Hodgkin, Ca. Urogenitale, Ca. Ghiandole Salivari, Linfomi immunoblastici, Linfoepitelioma Timico
HBV - HCV	Epatocarcinoma
HHV8 (Herpesviridae)	Sarcoma di Kaposi
Polioma	<u>BKV</u> : Ca Vescica, Neuroblastoma; <u>JCV</u> : Gliomi, Ca. Colon; <u>MCV</u> : Ca. cellule Merckel; <u>Antigene P del Polioma Virus SV40</u> : Ca. pancreas, Gliomi, Mesotelioma, Osteosarcoma, Linfomi
RNA Virus	Tumore
HTLV1	Leucemie, Linfomi

Tumori da HPV in Italia

- Ogni anno in Italia oltre 6.000 uomini e donne vengono colpiti da un tumore provocato dall'HPV
- Tra le donne la cervice uterina rappresenta il 70% dei casi HPV-correlati (2.300 casi), seguita da vulva (300 casi) e ano (circa 180 casi)
- Tra gli uomini la sede che genera il maggior numero di casi attribuibili all'HPV è l'orofaringe (circa 500 casi), seguita da cavità orale (270 casi) e pene (250 casi)

Papillomavirus

- Sono virus a DNA che si trasmettono prevalentemente attraverso rapporti sessuali (vaginali o anali) non protetti con partner portatori
- Oltre il 75% delle donne sessualmente attive si infetta nel corso della vita con un virus HPV, con un picco attorno ai 25 anni



causano il 90% dei condilomi uro-genitali

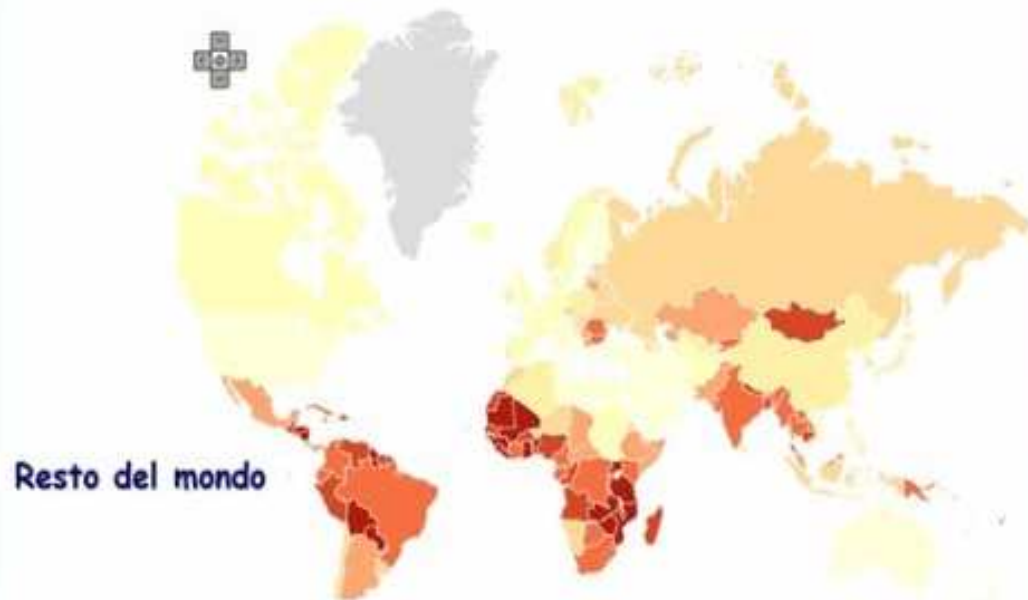
sono responsabili di circa il 70% di tutti i tumori del collo dell'utero, della vulva, dell'ano, del pene e del distretto testa-collo

Il Cancro della cervice è un esito raro di un'infezione comune

- L'infezione persistente con HPV oncogeni è la condizione necessaria per l'evoluzione a carcinoma.
- Fumo di sigaretta, uso prolungato di contraccettivi orali, coinfezione da HIV ed elevata parità sono cofattori certi nella cancerogenesi cervicale.
- Il DNA dell'HPV è presente nel 99.7% dei carcinomi cervicali.
- Per ogni milione di donne infettate con un qualunque tipo di HPV:
 - 100.000 svilupperanno un'anomalia citologica cervicale
 - 8.000 svilupperanno un CIN III (ca in situ)
 - 1.600 svilupperanno un cancro del collo dell'utero



▲ Estimated Cervical Cancer Incidence Worldwide In 2008



Resto del mondo

GLOBOCAN 2008, International Agency for Research on Cancer



L'incidenza stimata sul cancro della cervice uterina nel 2008; Tasso standardizzato per età (europeo) per 100.000

European Cancer Observatory
<http://eu-cancer.iarc.fr/cancer-14-cervix-uteri.html,en>



Incidenza del cancro della cervice uterina

Rappresenta nel mondo la seconda neoplasia per incidenza nel sesso femminile
Ogni anno circa 528.000 nuove diagnosi di tumore della cervice uterina

European Cancer Observatory
CLARA

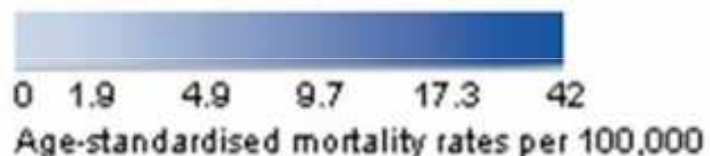
Europa



▲ Estimated Cervical Cancer Mortality Worldwide in 2008



GLOBOCAN 2008, International Agency for Research on Cancer



Mortalità stimata sul cancro della cervice uterina nel 2008; Tasso standardizzato per Età (europeo) per 100.000

European Cancer Observatory
<http://eu-cancer.iarc.fr/cancer-14-cervix-uteri.html,en>



Mortalità Cancro della cervice

- 275,000 morti nel 2008
- 88% nei paesi in via di sviluppo:
 - 53.000 in Africa
 - 31.700 in America Latina e nei Caraibi
 - 159.800 in Asia
- 30.500 in Europa e Oceania

GLARA



Ca. cervice uterina in Italia

- Mortalità per ca. cervice nel 2013: 437
- E' un dato stabilmente in calo negli ultimi due decenni (- 1,4% all'anno)
- La probabilità di sopravvivenza a 5 anni per i carcinomi cervicali è aumentata negli ultimi 20 anni dal 63 al 71%
- Prevalenza nel 2017: 60.000
- La proporzione di donne prevalenti è massima oltre i 75 anni di età (607 x 100.000 residenti) e nelle regioni del Nord Ovest rispetto a quelle meridionali

I numeri del cancro in Italia 2017 AIOM-AIRTUM

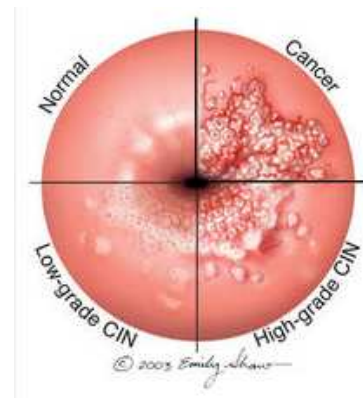
Istotipi

- **Squamoso** (85%): cheratinizzante, non cheratinizzante, ad istotipo speciale (verrucoso, fusato)
- **Adenocarcinoma** (10-12%): endometrioide, a cellule chiare, sieroso, tipo intestinale
- **Adenosquamoso** (3-5%)
- **Adenocistico** (3-5%)
- **Indifferenziato**

Ca. cervice uterina

quadro clinico

- L'insorgenza di questa neoplasia non è solitamente un evento improvviso: spesso è caratterizzata da un'evoluzione lenta, da progressive modificazioni della mucosa di rivestimento del collo che da normale si altera fino ad arrivare al cancro
- Il sanguinamento vaginale è il sintomo più importante: può essere post-coitale o intermestruale o del tutto inaspettato
- In caso di malattia avanzata può essere presente dolore pelvico (irradiato agli arti inferiori), accompagnato da secrezioni maleodoranti

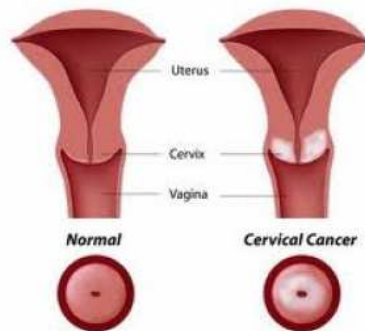


Chirurgia

- La pietra angolare del trattamento chirurgico primario del cervicarcinoma in stadio precoce rimane l'**isterectomia radicale** (con gradi variabili di parametrectomia)
- La **linfadenectomia pelvica** è indicata in tutte le pazienti con neoplasie allo stadio IA1 ed invasione degli spazi linfo-vascolari e dallo stadio IA2 in poi
- L'**annessiectomia** rappresenta una procedura abitualmente effettuata nelle pazienti in postmenopausa e negli stadi avanzati, , mentre nelle pazienti giovani con carcinoma squamoso in stadio iniziale, in casi selezionati, può non essere praticata

Radioterapia

- Il campo di irradiazione deve comprendere utero (quando presente), parametri, III superiore della vagina e stazioni linfonodali pelviche
- In caso di positività dei linfonodi iliaci comuni o lombo aortici il campo viene esteso a comprendere i linfonodi lomboaortici
- In caso di interessamento del terzo inferiore della vagina (stadio IIIA) c'è indicazione a comprendere nel campo i linfonodi inguinali
- La **brachiterapia** endocavitaria è un elemento cardine nei tumori della cervice uterina e viene integrata da quella interstiziale in caso di significativa malattia residua pericervicale o in sostituzione di questa per situazioni anatom



Radio-chemioterapia concomitanti

- Per le neoplasie in stadio FIGO avanzato (\geq IB2) la radioterapia, sempre e necessariamente comprensiva della brachiterapia, va associata una chemioterapia concomitante
- Si utilizzano preferibilmente i derivati del platino: lo schema più utilizzato prevede la somministrazione settimanale di 40 mg/mq di cisplatino per tutta la durata della radioterapia
- La combinazione dei due trattamenti permette di ottenere dei benefici sia in termini di OS (sopravvivenza globale) che di PFS (sopravvivenza libera da progressione)

Chemioterapia neoadiuvante (NACT)


- Deve essere considerata nel trattamento della malattia localmente avanzata come un metodo di "debulking chimico" prima del trattamento chirurgico
- L'intento della chemioterapia neoadiuvante è quello, infatti, di ridurre il volume della neoplasia, di eliminare foci di micrometastasi e di rendere, quindi, possibile una chirurgia inizialmente considerata non indicata
- Vi è anche un vantaggio in OS e in PFS rispetto alla sola chirurgia
- Abitualmente si utilizza una "doppietta" Cis Platino (o Carboplatino) + Paclitaxel

Chemioterapia nella malattia metastatica

- Oltre a **Platino + Paclitaxel** hanno indicazione **Topotecan, Vinorelbina, Ifosfamida, Adriamicina Liposomiale**
- Studio GOG 240: l'aggiunta del **Bevacizumab** alla chemioterapia da un vantaggio statisticamente significativo in OS (17 vs 13.3 mesi; hazard ratio 0.71; IC98%:0.54-0.95; P =0.004), della PFS (8.2 vs 5.9 mesi; HR 0,67; IC95%: 0.54-0.82; P=0.002), e del tasso di risposta (48% vs 36%; probabilità relativa di risposta 1,35; IC95%: 1.08-1.68; P =0.008), senza alcun deterioramento significativo della qualità di vita sulla base dei dati riferiti dalle pazienti

Tewari KS, Sill MW, Long HJ 3rd, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. N Engl J Med. 2014;370(8):734-743

Cancer Treat Rev. 2017 Sep;59:109-116. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.07.008. Epub 2017 Jul 31.



Immunotherapy in ovarian, endometrial and cervical cancer: State of the art and future perspectives.


Ventriglia J¹, Paciolla I², Pisano C³, Cecere SC³, Di Napoli M³, Tambaro R³, Califano D⁴, Losito S⁵, Scognamiglio G⁵, Setola SV⁶, Arenare L³, Pignata S³, Della Pepa C³.

 **Author information**

Abstract

The tumors of the female genital tract represent a leading cause of morbidity and mortality among women worldwide. Substantial progresses have been made in ovarian cancer, with the increasing knowledge about BRCA mutated tumors and the recent development of PARP inhibitors, and in cervical cancer, thanks to extensive screening and widespread of vaccination against Human Papilloma Virus. Nevertheless many needs remain unmet, advanced stage diseases are still incurable and cervical and endometrial carcinoma, as well as platinum-resistant ovarian carcinoma, can certainly be classifiable among the cancers with poor sensitivity to conventional chemotherapy. Immunotherapy, including a number of approaches, checkpoint inhibitors, adoptive cellular transfer, vaccines, has experienced a remarkable growth in the last few years and it is already an available option in melanoma, lung and renal malignancies. We reviewed the main findings about the immune microenvironment in ovarian, endometrial and cervical cancer with a special focus on the clinical data, the therapeutic implications and the most promising novel agents.

Curr Treat Options Oncol. 2017 Aug 24;18(10):59. doi: 10.1007/s11864-017-0504-y.



Immunotherapy in Gynecologic Cancers: Are We There Yet?

Pakish JB¹, Jazaeri AA².

 **Author information**

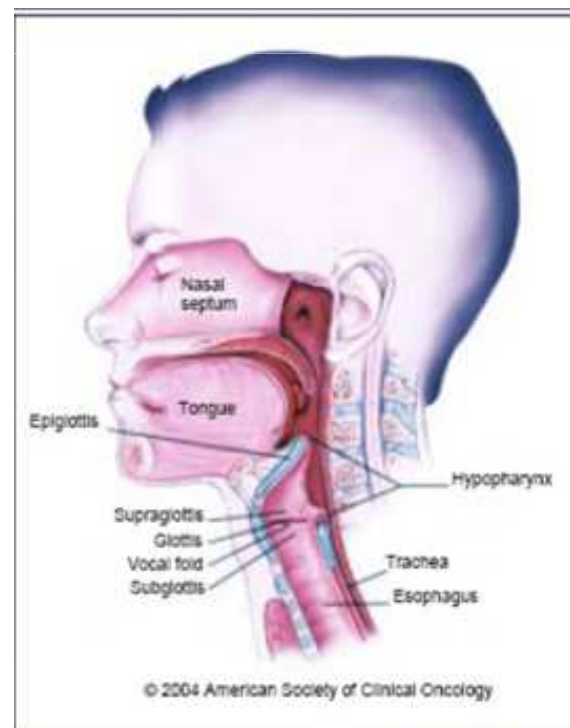
Abstract

Immune-targeted therapies have demonstrated durable responses in many tumor types with limited treatment options and poor overall prognosis. This has led to enthusiasm for expanding such therapies to other tumor types including gynecologic malignancies. The use of immunotherapy in gynecologic malignancies is in the early stages and is an active area of ongoing clinical research. Both cancer vaccines and immune checkpoint inhibitor therapy continue to be extensively studied in gynecologic malignancies. Immune checkpoint inhibitors, in particular, hold promising potential in specific subsets of endometrial cancer that express microsatellite instability. The key to successful treatment with immunotherapy involves identification of the subgroup of patients that will derive benefit. The number of ongoing trials in cervical, ovarian, and endometrial cancer will help to recognize these patients and make treatment more directed. Additionally, a number of studies are combining immunotherapy with standard treatment options and will help to determine combinations that will enhance responses to standard therapy. Overall, there is much enthusiasm for immunotherapy approaches in gynecologic malignancies. However, the emerging data shows that with the exception of microsatellite unstable tumors, the use of single-agent immune checkpoint inhibitors is associated with response rates of 10-15%. More effective and likely combinatorial approaches are needed and will be informed by the findings of ongoing trials.

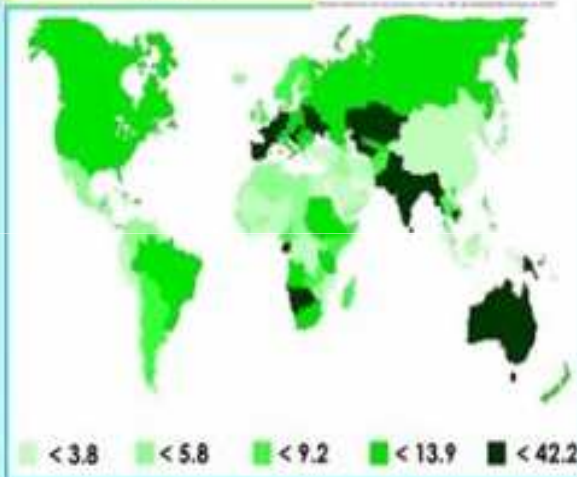
"Tumori della testa e del collo"

Originano dalle seguenti sedi anatomiche:

- Cavità nasali e seni paranasali
- Faringe (rinofaringe, orofaringe ed ipofaringe)
- Ghiandole salivari
- Cavità orale
- Laringe



Tumori del distretto testa-collo

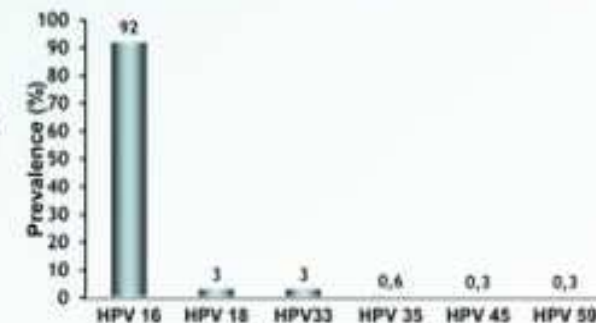


Evidence for HPV in Oropharynx Cancer as Strong as for Cervix

HPV-tumor association	Cervical Cancer	Oropharynx Cancer
High-risk DNA present	++	++
Tumor specificity	++	++
E6/E7 expression	++	++
Clonality-Copy number	++	++
Clonality-Variant analysis	++	+
Clonality-Integration	++	++
Malignant phenotype	++	+

- 🍷 563823 casi nel mondo nel 2002 con 298408 morti
- 🍷 Stimati 9200 casi in Italia nel 2015 (11% orofaringee)
- 🍷 4412 morti in Italia nel 2012
- 🍷 Fattori di rischio
 - 🍷 HPV
 - 🍷 Alcool
 - 🍷 Tabacco
 - 🍷 Igiene orale
 - 🍷 Dieta
 - 🍷 Familiarità
 - 🍷 Età, sesso, razza

HPV Type distribution in HPV DNA- positive Oropharynx Cases



Tumori squamosi del distretto testa-collo: una entità clinica distinta



	HPV-positive	HPV-negative
Anatomic site	Tonsil / BOT	All sites
Histology	Basaloid	Keratinized
Age	Younger	Older
Gender	3:1 men	3:1 men
SE status	High	Low
Risk factors	Sexual behavior	Alcohol / tobacco
Cofactors	Marijuana	Diet, hygiene
Survival	Improved	Worse
Incidence	Increasing	Decreasing

Storia naturale dei tumori testa-collo

- Nella malattia in stadio I e II, il problema clinico principale è il **controllo loco-regionale di malattia** in quanto il rischio di metastatizzazione a distanza è molto basso
- Il rischio di metastasi ai linfonodi dipende dalla sede (più o meno ricca di drenaggio linfatico) e in alcuni distretti (lingua e pavimento del cavo orale) aumenta in rapporto allo spessore del tumore primitivo
- Negli stadi localmente avanzati (stadio III e IV-M0) il problema principale, oltre al controllo locoregionale della malattia, diventano le **metastasi** a distanza (polmone, fegato, cervello)
- Sono relativamente frequenti i **secondi tumori** nella regione del distretto cervicofacciale, che possono avere le stesse caratteristiche istologiche e genetiche del tumore primitivo oppure caratteristiche differenti

Approccio terapeutico

- Negli **stadi iniziali** (cT1 e cT2 selezionati, cN0) dei tumori cervico-facciali si può usare alternativamente la **chirurgia** o la **radioterapia**, con risultati sovrapponibili per alcune sottosedì come la laringe glottica
- Negli **stadi III e IV** l'**opzione chirurgica** è prevalente, soprattutto nelle forme del cavo orale
- Tuttavia l'**associazione concomitante di chemioterapia a base di platino e radioterapia** deve essere considerato il trattamento standard dei carcinomi squamosi cervicocefalici in stadio localmente avanzato (III e IV A-B), per pazienti con buon performance status e selezionando attentamente i pazienti con più di 70 anni



Radioterapia + Cetuximab

- Uno studio clinico randomizzato di fase III ha valutato l'impiego di un anticorpo monoclonale anti EGFR (Cetuximab) in associazione sincrona con la RT dimostrando maggiore efficacia rispetto alla radioterapia da sola in termini di controllo locoregionale a 3 anni (47 vs 34%, $P < 0.01$) e di sopravvivenza globale a 5 anni (46% vs 36%: $P = 0.02$)
- Il vantaggio è indipendente dallo stadio (III vs IV), dalle sedi di malattia, anche se vi è un trend a favore dell'orofaringe rispetto a laringe e ipofaringe, e dal performance status (0-1 vs 2)
- Il trattamento combinato con Cetuximab + RT inoltre ha un profilo di tossicità più favorevole rispetto a quello della combinazione contenente chemioterapia,
- È interessante notare come i pazienti che sviluppavano un rash cutaneo di grado elevato (G 2-4 vs G 0-1) si avvantaggiavano maggiormente del trattamento combinato
- Un'analisi retrospettiva dello stato di p16 ha mostrato un effetto maggiore di Cetuximab associato a RT nei casi HPV positivi rispetto ai casi HPV negativi

Chemioterapici attivi nei tumori testa-collo

- Derivati del Platino (Cis, Carbo)
- 5 Fluoro Uracile e Capecitabina
- Taxani (Docetaxel, Paclitaxel)
- Methotrexate
- Vinorelbina

Malattia recidivata o metastatica

- Chemioterapia con Cisplatino o Carboplatino + 5-Fluorouracile o altre linee chemioterapiche
- Cetuximab + Chemioterapia
- Terapia palliativa e di supporto

Malattia recidivata o metastatica

Oncologist. 2017 Jun;22(6):680-693. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0318. Epub 2017 May 15.

Immunotherapy for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: A Review of Current and Emerging Therapeutic Options.

Moskovitz JM¹, Moy J¹, Selwert TY^{2,3}, Ferris RL^{4,5,6}.

⊕ Author information

Abstract

Advances in the field of cancer immunotherapy have occurred rapidly over the past decade. Exciting results from clinical trials have led to new treatment options and improved survival for patients with a myriad of solid tumor pathologies. However, questions remain unanswered regarding duration and timing of therapy, combination regimens, appropriate biomarkers of disease, and optimal monitoring of therapeutic response. This article reviews emerging immunotherapeutic agents and significant clinical trials that have led to advancements in the field of immuno-oncology for patients with head and neck squamous cell carcinoma.

IMPLICATIONS FOR PRACTICE: This review article summarizes recently developed agents that harness the immune system to fight head and neck squamous cell carcinoma. A brief review of the immune system and its role in cancer development is included. Recently completed and emerging therapeutic trials centering on the immune system and head and neck cancer are reviewed.

© AlphaMed Press 2017.

Tumori dell'ano e HPV

- Sono rari: circa 1-3 nuovi casi l'anno ogni 100 mila persone
- L'infezione da HPV non è l'unico fattore di rischio per il tumore dell'ano: hanno un maggior rischio di ammalarsi anche i fumatori, le persone con un numero elevato di partner sessuali nel corso della vita, quelle con un sistema immunitario particolarmente debole, con una storia clinica di lesioni benigne frequenti all'ano e al retto (verruche, ascessi, emorroidi) e quelle con precedenti diagnosi di altri tumori (cervice, vulva, vagina, pene)
- In alcuni casi il tumore dell'ano è del tutto asintomatico per un lungo periodo e il primo sintomo è il **sanguinamento rettale**. Le perdite di sangue sono in genere di piccola entità e sono a volte accompagnate da prurito e/o dolore nella regione anale, cambiamento nel diametro delle feci, alternanza di diarrea e stipsi, perdite anomale dall'ano e linfonodi ingrossati a livello della regione anale e inguinale
- Metastasi frequenti in sede pelvica ed epatica

Tumori alla vulva e alla vagina e HPV

- Il più comune tumore è il tipo squamoso
- In Europa 2.000 nuovi casi di cancro vaginale e vulvare l'anno
- Si tratta di tumori del tutto asintomatici nelle prime fasi o che spesso danno origine a sintomi aspecifici
- Più dell'80% delle donne con tumore invasivo della vagina mostra **sanguinamento** (spesso dopo un rapporto sessuale) o perdite vaginali anomale, **dolore durante i rapporti sessuali** e, nei casi più avanzati anche fastidio quando si urina, stipsi e dolore pelvico continuo
- Per il tumore della vulva i sintomi sono un po' diversi anche a seconda della tipologia del tumor: **prurito vulvare**, bruciore, scarsa elasticità della regione vulvare, comparsa di **secrezioni maleodoranti** o perdite ematiche non associate al ciclo mestruale
- Frequente tendenza a dare metastasi ai linfonodi inguinali e pelvici, al fegato e ai polmoni



Tumore del pene e HPV

- La forma più comune di cancro al pene (circa il 95% dei casi) è il carcinoma spino cellulare, che trae origine dal rivestimento epidermico del glande e dalla parte interna del prepuzio
- Nei Paesi Occidentali colpisce circa 1 maschio ogni 100 mila
- Circa la metà dei tumori del pene è associata a infezione da HPV



HPV e tumori

Prevenire...
è meglio che curare

Contro l'HPV disponiamo
oggi di un'arma decisamente
importante, che permette di
giocare d'anticipo:

la vaccinazione!

Rappresenta uno strumento
di prevenzione primaria
contro i tumori, l'unica
strategia veramente efficace
per non entrare in contatto
con il virus.



Giochiamo d'anticipo contro il cancro



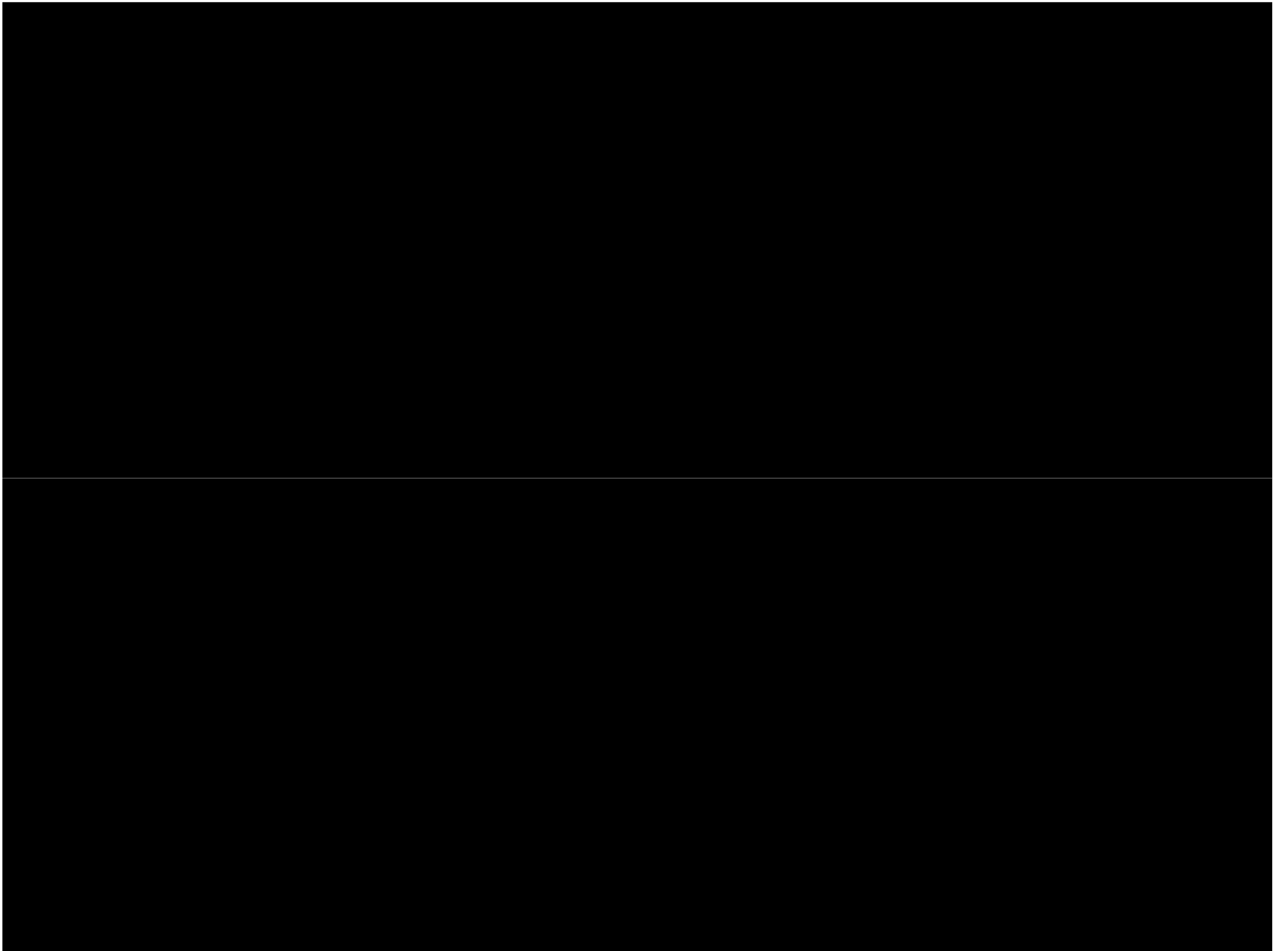
Aiom
Associazione Italiana di Oncologia Medica

Aiom
FORNITORI

guida al vaccino anti-**HPV**

Vaccini e tumori

- Vaccinarsi contro le patologie per cui sia disponibile un vaccino dovrebbe essere considerato uno stile di vita sano e anticancro esattamente come non fumare, limitare il consumo di alcol, mangiare tutti i giorni frutta o verdura o praticare regolarmente attività fisica
- AIOM promuove la cultura delle vaccinazioni come tutela della salute pubblica e del benessere individuale





**Grazie
per
l'attenzione**