

I Tumori Eredo-familiari della Mammella e dell'Ovaio





O.N.Da

O.N.Da è un Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna che studia le principali patologie e tematiche di salute femminile promuovendo una cultura della salute di genere: dalle malattie cardiovascolari all'oncologia, dalle patologie psichiche a quelle neurodegenerative, dalle tematiche riproduttive alle malattie a trasmissione sessuale, alla menopausa e alle problematiche legate all'invecchiamento.

O.N.Da sostiene ricerche di base e cliniche sulle principali patologie, ne valuta l'impatto sociale ed economico, informa le Istituzioni, i medici e il pubblico, promuove l'insegnamento in ambito scolastico e incoraggia le donne a svolgere un ruolo attivo nei confronti della propria salute.

Consiglio Direttivo:

Francesca Merzagora (Presidente), Alberto Costa (Vice Presidente), Gilberto Corbellini (Direttore Scientifico), Giorgio Fiorentini, Maria Antonietta Nosenzo, Ilaria Viganò

Co-fondatore:

Giorgio Viganò (1939-2010)

Comitato d'onore:

Vittoria Buffa, Alessio Fronzoni, Gaetano Gifuni, Umberto Veronesi

Comitato Tecnico Scientifico:

Gilberto Corbellini (Presidente), Adriana Albini, Giuliano Binetti, Cesare Bonezzi, Maria Luisa Brandi, Vincenzina Bruni, Salvatore Carrubba, Elena Cattaneo, Patrizia Colarizi, Maurizio De Tilla, Claudio Mencacci, Maria Grazia Modena, Eva Negri, Laura Pellegrini, Walter Ricciardi, Gianna Schelotto, Nicla Vassallo, Carlo Vergani, Riccardo Vigneri



I Tumori Eredo-familiari della Mammella e dell'Ovaio

A cura di:

Bernardo Bonanni

Divisione Prevenzione e Genetica Oncologica – Istituto Europeo di Oncologia

Maria Antonietta Nosenzo

Senologa e membro del Consiglio Direttivo di O.N.Da

Luigi Bisanti

Consulente epidemiologo ASL di Milano

Nicoletta Orthmann

Consulente medico di O.N.Da



Indice

Premesse	p. 5
I. I tumori ereditari di mammella e ovaio	p. 6
II. La valutazione del rischio oncogenetico	p. 8
III. La sorveglianza clinico-strumentale dei soggetti ad alto rischio oncologico	p. 15
IV. Le misure di riduzione del rischio oncologico	p. 17

Premesse

A cura di Francesca Merzagora
Presidente O.N.Da - Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

L'Oncogenetica è una nuova frontiera dell'oncologia, dedicata allo studio della componente ereditaria delle malattie tumorali con lo scopo di sviluppare misure diagnostiche, terapeutiche e preventive ad hoc per i soggetti a rischio.

Attraverso un approccio multidisciplinare, l'Oncogenetica si propone di offrire al paziente un percorso guidato e supportato, che preveda la valutazione del rischio eredo-familiare, la definizione di un programma personalizzato di sorveglianza, clinica e strumentale, ed eventualmente il ricorso a misure farmacologiche o chirurgiche di riduzione del rischio.

Per quanto riguarda i tumori femminili, si stima che circa il 7-8% di quelli a carico della mammella e circa il 10% di quelli a carico dell'ovaio riconoscano una base di predisposizione ereditaria. Pur rappresentando una minore percentuale di tutte le forme tumorali che interessano questi organi, si tratta tuttavia di patologie oncologiche che hanno un pesante impatto clinico e sociale, poiché molto spesso colpiscono donne giovani, dunque nella fase della vita fertile e produttiva.

Questi tumori meritano pertanto un'attenzione particolare e necessitano di dedicati approcci multidisciplinari per la valutazione dei singoli casi, pianificazione di attività diagnostico-terapeutiche mirate e strategie di sorveglianza e di prevenzione differenziate rispetto a quelle proposte alla popolazione generale.

Cruciale in tal senso il ruolo della Consulenza Oncogenetica che, attraverso l'intervento di un team affiatato di specialisti, ha lo scopo di accompagnare e sostenere la donna per tutto questo percorso.

O.N.Da che, come Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna, è da tempo impegnato nella promozione della salute e del benessere femminili, propone alle donne questa breve monografia per informarle sulle opportunità concrete offerte dall'Oncogenetica nella prevenzione dei tumori mammari e ovarici su base eredo-familiare.

Invitiamo tutte le donne che hanno una storia familiare fortemente positiva per tumore alla mammella e/o all'ovaio a valutare la possibilità di sottoporsi ad una Consulenza Oncogenetica, al fine di poter conoscere il proprio rischio oncologico (non solo familiare), elemento questo indispensabile per pianificare una strategia personalizzata di prevenzione, mettendo in atto tutte le misure necessarie per tutelare la propria salute.

I. I tumori ereditari e familiari di mammella e ovaio

La maggior parte dei tumori che colpiscono mammella e ovaio sono sporadici, cioè le alterazioni del patrimonio genetico insorgono durante l'arco della vita per vari motivi in un ristretto gruppo di cellule (mutazioni *somatiche* del DNA), da cui poi origina il tumore.

Solo una piccola ma significativa percentuale dei tumori a carico di questi organi, stimata tra il 7 e il 10%, è *ereditaria*: in tal caso, le mutazioni si verificano a livello delle cellule germinali (mutazioni *germinali* o *costituzionali* del DNA) e possono essere ereditate dalla progenie. Ciò non significa che attraverso il DNA viene trasmessa la malattia, ma che esiste la **predisposizione** (cioè un aumentato rischio rispetto alla popolazione generale) a svilupparla.

Il soggetto portatore della mutazione germinale (il *carrier*) può essere maschio o femmina e l'ereditarietà è autosomica dominante (i figli di carrier hanno il 50% di probabilità di ereditare la mutazione).

Caratteristiche cliniche principali delle neoplasie ereditarie:

- ✓ età di insorgenza frequentemente assai più giovane rispetto ai casi sporadici (≤ 36 anni per la mammella, ≤ 50 anni per l'ovaio);
- ✓ comparsa in più componenti della famiglia appartenenti a generazioni diverse;
- ✓ maggiore frequenza di neoplasia mammaria bilaterale;
- ✓ tumore della mammella in soggetti di sesso maschile;
- ✓ anamnesi familiare positiva per tumore ovarico;
- ✓ tumori multipli (mammella e ovaio) nella stessa persona.

Al tumore ereditario della mammella e dell'ovaio sono state associate mutazioni su specifici geni, che sono stati chiamati BRCA1 e BRCA2 (BR per breast=seno e CA per cancer=cancro) e che sono classificati come *geni oncosoppressori*, deputati cioè al controllo dei meccanismi di crescita e replicazione cellulare: l'alterazione di questi comporta la soppressione della loro funzione, conducendo alla proliferazione cellulare incontrollata e dunque al tumore. Sono inoltre importanti nella loro funzione di geni che regolano la riparazione del DNA da danni di varia origine.

Le donne che ereditano la mutazione a carico del gene BRCA1 hanno circa il 45-60% di probabilità (contro il 10% della popolazione generale) di sviluppare un tumore mammario e il 20-40% (rispetto all'1-2% della popolazione generale) di sviluppare un tumore ovarico nell'arco della vita. Le percentuali sono inferiori nel caso di mutazione del gene BRCA2, rispettivamente, 25-40 e 10-20%.

Più casi di tumore mammario all'interno di una famiglia non sono necessariamente indicativi della presenza di una mutazione genetica a carico di BRCA1 o 2. In tal caso si parla di *tumori familiari* e il rischio di sviluppare la malattia non è ben quantificabile: è maggiore rispetto alla popolazione generale, ma inferiore se paragonato a quello delle forme ereditarie.





II. La valutazione del rischio oncogenetico

La stima del rischio oncologico e della predisposizione familiare-ereditaria all'insorgenza di tumore mammario e ovarico viene effettuata in sede di consulto specialistico (*counseling oncogenetico*), che prevede la valutazione clinica del caso integrata, laddove risulta indicato, dall'apposita indagine molecolare (*test genetico*).

È fondamentale rivolgersi sempre a una struttura specializzata per questo tipo di consulenze.

Il counseling oncogenetico

Il counseling oncogenetico consiste in un processo ampio e articolato d'incontro, comunicazione e informazione, estremamente importante sul piano clinico, ma altrettanto delicato e complesso su quello personale per le implicazioni psicologiche ed emotive.

Questa consulenza, rivolta a soggetti con sospetta predisposizione ereditaria al tumore, è fornita da un team multidisciplinare di specialisti, composto per lo più da oncologo e genetista, dai quali sono analizzati tutti gli aspetti che caratterizzano la patologia: genetici (alterazione del DNA) e clinici (diagnosi, prognosi, terapia e prevenzione). Laddove necessario, si affiancano anche lo psicologo e/o il *counselor* (rispettivamente per le ripercussioni sull'equilibrio psico-emotivo e per le problematiche decisionali).

OBIETTIVI DEL COUNSELING ONCOGENETICO:

- ✓ accertare, attraverso la ricostruzione della storia clinica personale e familiare e la costruzione dell'albero genealogico, la possibilità di una predisposizione ereditaria allo sviluppo di neoplasie;
- ✓ fornire tutte le informazioni sugli aspetti clinico-prognostico-terapeutici del tumore;
- ✓ verificare l'indicazione ad eseguire il test genetico;
- ✓ identificare il "probando", cioè il soggetto più idoneo a cui proporre il primo test genetico;
- ✓ illustrare indicazioni, benefici e limiti delle indagini genetiche;
- ✓ influire positivamente sulla percezione del rischio;
- ✓ agire sugli stati emotivi, diminuendo i livelli d'ansia;
- ✓ supportare il processo decisionale;
- ✓ favorire lo sviluppo di una piena consapevolezza in merito alle decisioni per la propria salute, nel rispetto e nella tutela dell'autonomia decisionale;
- ✓ pianificare e fornire un programma personalizzato di follow up clinico-strumentale e di trattamento e/o di prevenzione oncologica;
- ✓ indirizzare e fornire ai consanguinei il più opportuno programma di valutazione del rischio e di conseguente prevenzione oncologica.

Il counseling oncogenetico è un percorso che prevede più tappe, di seguito rappresentate:

1. FASE DI PRE-COUNSELING

colloquio (telefonico o di persona)
per individuare il soggetto a cui far compilare
il Questionario di Familiarità (QdF)
consegna e spiegazione sulla modalità di compilazione del QdF
per acquisire i dati sul probando* e sulla famiglia
(almeno fino al II grado di parentela)
compilazione del QdF a domicilio e restituzione dello stesso
con allegata la documentazione clinica relativa
alle neoplasie del probando e dei familiari
disegno del pedigree e utilizzo di adeguato software biostatistico
per la stima del rischio oncogenetico
contatto con il probando
per fissare il primo appuntamento
di Consulenza Oncogenetica



2. PRIMA CONSULENZA ONCOGENETICA

informazione sugli aspetti clinico-prognostico-terapeutici
della patologia
comunicazione del rischio oncologico stimato
illustrazione delle misure preventive e di riduzione del rischio
eventuale supporto decisionale
eventuale supporto psicologico

INDICAZIONE AL TEST GENETICO?

SÌ

NO

rivalutazione delle conoscenze
acquisizione del consenso
informato
prelievo di sangue
per analisi molecolare

pianificazione del percorso
di follow up
indicazioni sulle misure
preventive: modificazioni dello
stile di vita
e farmacoprevenzione



3. SECONDA CONSULENZA ONCOGENETICA (POST-TEST)

comunicazione del risultato
rivalutazione del rischio oncologico
pianificazione del percorso di follow up
e delle opzioni di riduzione del rischio (mediche e chirurgiche)
eventuale supporto decisionale
eventuale supporto psicologico

*Il probando è la persona già affetta da tumore sulla quale viene eseguito il test genetico



Il test genetico

Il test genetico, che prevede un prelievo di sangue da sottoporre a indagini molecolari, deve essere riservato ai soggetti che presentano elevata probabilità di avere una mutazione sui geni BRCA1 e 2. Tale probabilità è stimata anche attraverso l'impiego di appositi software che elaborano tutte le informazioni cliniche e anamnestiche acquisite prima della consulenza. Per questo è cruciale la raccolta di una corretta e dettagliata anamnesi familiare, che dovrà essere il più possibile supportata dalla relativa documentazione sanitaria (cartelle cliniche, esami istologici...).

La scelta di sottoporsi al test è assolutamente personale; deve essere formulata consapevolmente e sottoscritta mediante consenso informato, che può essere revocato in qualsiasi momento.

Questo implica che in sede di consulenza devono essere fornite in modo semplice, chiaro e completo tutte le informazioni relative al tumore, al rischio di svilupparlo, alle potenzialità, ai vantaggi e ai limiti delle indagini genetiche, della sorveglianza clinico-strumentale (follow-up) e delle misure preventive e terapeutiche disponibili.

Le indagini genetiche sono cosiddette **predittive**, dal momento che non diagnosticano la malattia tumorale ma, attraverso l'identificazione di specifiche mutazioni del patrimonio genetico, consentono di individuare i soggetti ad alto rischio di ammalarsi. Ogni volta che sia possibile, il test genetico deve essere effettuato su un soggetto che è già (stato) affetto da tumore, non su un sano, poiché la precedente manifestazione clinica di una neoplasia può consentire un'interpretazione più semplice dei risultati molecolari.

L'esito del test può essere:

- a) **positivo:** quando si identifica una mutazione patogenetica a carico dei geni BRCA1 o BRCA2 (o altri);
- b) **negativo:** quando non si evidenzia alcuna mutazione nota. Attenzione, però: un test BRCA negativo in una famiglia con caratteristiche suggestive di neoplasia ereditaria non può comunque escludere una predisposizione genetica. La causa della negatività al test può, infatti, dipendere dalla presenza di mutazioni oggi non ancora conosciute;

- c) **di significato incerto:** quando viene identificata una mutazione per cui il rischio di sviluppare un tumore non è ancora stimato (mutazioni non ancora classificate). In tale caso è utile studiare la variante genetica su altri membri della famiglia in modo da poter comprendere nel tempo il significato di tale mutazione.

In ogni caso, il dato molecolare deve essere sempre integrato con tutte le informazioni relative all'anamnesi personale e familiare del soggetto, al fine di poterne comprendere il significato clinico-biologico e dunque definire le possibili strategie di intervento, rappresentate da:

- ✓ programma personalizzato di sorveglianza clinico-strumentale;
- ✓ misure preventive e di riduzione del rischio;
- ✓ proposta di test genetico anche per i familiari consanguinei.

VANTAGGI DEL TEST GENETICO

Per il singolo paziente:

- ✓ possibilità di identificare e quantificare il rischio di sviluppare un tumore della mammella e/o dell'ovaio;
- ✓ impostare un programma di strategia terapeutica e/o preventiva personalizzato;
- ✓ rientrare nei percorsi di sorveglianza intensiva riservati ai soggetti ad alto rischio, usufruendo della possibilità di un controllo maggiore rispetto alla popolazione generale;
- ✓ rientrare nei percorsi di prescrizione di composti potenzialmente preventivi (farmacoprevenzione) riservati ai soggetti ad alto rischio, usufruendo della possibilità di riduzione del rischio di sviluppare neoplasie;
- ✓ accedere a consulenza chirurgica per discutere eventuale opzione di chirurgia profilattica.

Per la famiglia:

- ✓ acquisizione di informazioni utili per programmare provvedimenti di prevenzione mirata.

Per la comunità:

- ✓ contributo alla ricerca preclinica e clinica (diagnosi, terapia, prevenzione).

Figure di supporto e di aiuto nell'ambito del counseling oncogenetico

All'interno di un percorso di consulenza oncogenetica deve essere reso disponibile anche un *supporto psicologico* e possibilmente anche un *supporto di counseling decisionale*. L'intervento dello psicologo e quello del counselor possono essere di grande aiuto in particolare:

- ✓ nel processo decisionale per l'esecuzione del test genetico: può fornire alla donna il sostegno necessario per affrontare alcuni aspetti alla base della motivazione personale di sottoporsi o no alle indagini genetiche, per comunicarlo ai familiari, ecc.;
- ✓ nel processo di acquisizione delle informazioni relative al rischio oncologico e di gestione della percezione di tale rischio: per quanto la presenza di una mutazione genetica non significhi avere il tumore, ma rappresenti un fattore di rischio per il suo sviluppo, la percezione della malattia stessa può diventare, per alcuni soggetti, di problematica gestione sul piano psico-emotivo e comportamentale;
- ✓ nel processo di decisione per eventuali provvedimenti di terapia e/o di prevenzione: partecipazione a studi clinici controllati, assunzione di farmaci, chirurgia profilattica e/o di riduzione del rischio, ecc.



III. La sorveglianza clinico-strumentale dei soggetti ad alto rischio oncologico

I soggetti riconosciuti ad alto rischio di sviluppare un tumore mammario e/o ovarico, in presenza o meno di mutazione genetica, sono destinati a percorsi di sorveglianza clinico-strumentale intensivi con lo scopo di monitorare nel tempo, con scadenze più ravvicinate rispetto al timing previsto dagli screening destinati alla popolazione generale, lo stato di salute di mammella e ovaio, e di diagnosticare in fase precoce il tumore che eventualmente dovesse svilupparsi.

Il follow up delle donne a rischio consiste in un programma di visite mediche specialistiche e di indagini strumentali, quali:

Tumore mammario	visita clinica senologica ecografia mammaria bilaterale mammografia bilaterale/ risonanza magnetica *	la periodicità dei controlli clinici e strumentali deve essere definita in modo personalizzato in base all'età del soggetto e al rischio stimato in sede di consulenza oncogenetica
Tumore ovarico	visita clinica ginecologica ecografia trans-vaginale dosaggio sierico di marker tumorale (CA125)	

* diversi studi hanno evidenziato una maggiore sensibilità della risonanza magnetica nella lettura di un seno denso, come quello giovanile. Tale metodica è raccomandata in particolare nelle donne con documentata alterazione genetica, poiché possono essere maggiormente radiosensibili e pertanto la sorveglianza mammografica dovrebbe essere contenuta, specie fino a 30-35 anni.

Tali controlli non impediscono lo sviluppo della malattia, ma hanno lo scopo di coglierla in fase iniziale, qualora dovesse insorgere. La diagnosi precoce si traduce spesso in:

① maggiori chance di guarigione

② minor invasività di intervento

③ migliore qualità di vita

I programmi di sorveglianza non possono prescindere dall'adozione di uno stile di vita sano, basato su **corrette abitudini comportamentali e alimentari**.

In particolare, per i tumori di interesse, sono stati individuati i seguenti fattori di rischio:

- ✓ dieta povera di fibra e ricca di grassi animali e carboidrati;
- ✓ sovrappeso/obesità;
- ✓ scarsa attività fisica.

Durante la consulenza oncogenetica verranno illustrate anche le modificazioni dello stile di vita adatte per il singolo soggetto, come quelle riguardanti l'alimentazione corretta e l'attività fisica regolare.



IV. Le misure di riduzione del rischio oncologico

Le misure attualmente disponibili di riduzione del rischio possono essere mediche o chirurgiche e sono riservate prevalentemente ai soggetti a cui è stata diagnosticata, attraverso le indagini di analisi molecolare, una predisposizione genetica.

L'opportunità di ricorrere a tali misure deve essere attentamente discussa in sede di consulenza in modo approfondito, al fine di poter ricevere tutte le informazioni necessarie per comprenderne i potenziali benefici, limiti e rischi.


Misure mediche

La **profilassi farmacologica (o farmacoprevenzione)**, che consiste nell'assunzione per un periodo di tempo variabile, a scopo preventivo, di farmaci o di sostanze naturali in grado di interferire con i meccanismi di cancerogenesi, non è ancora un'opzione di routine, ma diversi studi clinici hanno già documentato la sua efficacia nella riduzione del rischio oncologico. Fra le principali possibilità vanno citati i contraccettivi orali (pillola anticoncezionale), specialmente quelli di ultima generazione, che hanno dimostrato di ridurre significativamente il rischio di carcinoma ovarico non solo nelle donne in generale, ma anche nelle donne con mutazioni genetiche. Il tamoxifen ha dimostrato la sua nota azione preventiva del tumore mammario ormono-sensibile anche nelle donne con mutazione BRCA2. La fenretinide (o HPR) ha mostrato la capacità di ridurre il rischio mammario e di agire meglio in presenza di mutazione BRCA ed è attualmente utilizzata in uno studio multicentrico nazionale di prevenzione in donne giovani, sane o con pregresso tumore mammario.

Misure chirurgiche

Per quanto riguarda le opzioni chirurgiche (**o profilassi chirurgica**), è opportuno sottolineare che si tratta di atti irreversibili che hanno sempre ripercussioni fisiologiche e psico-relazionali.

Dunque è importante che i benefici, in termini di protezione oncologica, vengano valutati in considerazione dei potenziali rischi sul piano non solo fisico (complicanze chirurgiche e post-chirurgiche), ma anche psichico.



È fondamentale che la donna si senta sostenuta nel corso di questo delicato processo decisionale, affinché possa adeguatamente esaminare tutti gli aspetti, clinici e non, correlati a una scelta invasiva e definitiva di questo tipo, che – si noti bene - diminuisce in modo significativo il rischio di ammalarsi, ma non lo azzerava. La **mastectomia profilattica** sottocutanea, che consiste nell'asportazione di entrambe le mammelle, si è dimostrata la strategia preventiva tecnicamente più efficace, poiché associata a una riduzione del rischio di tumore prossima al 90% nelle donne risultate positive alla ricerca di mutazioni sui geni BRCA1 o BRCA2. L'**annessiectomia profilattica**, che prevede l'asportazione bilaterale di ovaie e tube, è in grado di ridurre il rischio di tumore ovarico, di circa il 90-95%, e di tumore mammario (specie endocrinoresponsivo, se eseguita in età premenopausale e specie in carriers di mutazione BRCA2). Rispetto alla mastectomia, questo intervento è in genere maggiormente accettato, soprattutto dalle donne che hanno portato a termine i propri piani riproduttivi o che sono già in menopausa.

PROGETTO ONCOGENETICA 2010-2012

La presente pubblicazione a cura di O.N.Da rientra nell'ambito di un progetto biennale finanziato dalla Regione Lombardia dal titolo **“Indagine sull’offerta di follow-up, consulenza oncogenetica e misure di prevenzione a pazienti che ricevono una diagnosi di carcinoma della mammella o di carcinoma dell’ovaio in età giovanile nella popolazione di Milano”**.

Comitato scientifico del Progetto:

Luigi Bisanti, Servizio di Epidemiologia ASL 1 Milano

Bernardo Bonanni, Divisione di Prevenzione e Genetica Oncologica dell’Istituto Europeo di Oncologia

Maria Antonietta Nosenzo, O.N.Da, Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

Glossario

Cancerogenesi: sviluppo del tumore.

Carrier: portatore di una mutazione genetica.

Cellule germinali: ovociti e spermatozoi.

Counselor: è un professionista che affianca le persone che si trovano ad affrontare momenti rilevanti della loro esistenza personale e professionale, aiutandole a far emergere le proprie risorse ed utilizzarle al meglio.

Counseling Genetico: è un processo che ha l’obiettivo di aiutare le persone a comprendere meglio le cause delle malattie genetiche e di come queste possono manifestarsi.

Follow Up: controlli periodici (visite mediche, esami di laboratorio e strumentali).

Marker o marcatori: sono delle sostanze che possono essere dosate nel sangue o nelle urine la cui variazione di concentrazione (aumento) può talvolta essere utile nel valutare la presenza di un tumore o il suo andamento nel tempo.

Mutazione: significa semplicemente che c’è una variazione, una “differenza” rispetto ad un modello di riferimento. Da questo ne consegue che mutazione non implica sempre la certezza di un maggiore rischio.

Mutazione patogenetica: si dice che la mutazione è patogenetica quando la “differenza” riscontrata rispetto ad un modello di riferimento può effettivamente far aumentare la possibilità di avere una determinata malattia.

Mutazione somatica: sono delle alterazioni, dei cambiamenti che possono avvenire nel DNA di un individuo nel corso della sua vita. Per questo esse non possono essere trasmesse ai propri discendenti.

Mutazioni germinali: sono invece le alterazioni che un individuo ha già nel suo DNA dal momento del concepimento e quindi può a sua volta, se e quando avrà dei figli, trasmetterle. Nel caso di mutazioni BRCA la possibilità di trasmissione è del 50% per ogni figlio.

Pedigree: albero genealogico.

In collaborazione con:



Regione Lombardia

O.N.Da

Osservatorio Nazionale sulla salute della Donna

Foro Buonaparte 48

20121 Milano

Tel. 02 29015286

Fax 02 29004729

E-mail: info@ondaosservatorio.it

www.ondaosservatorio.it