

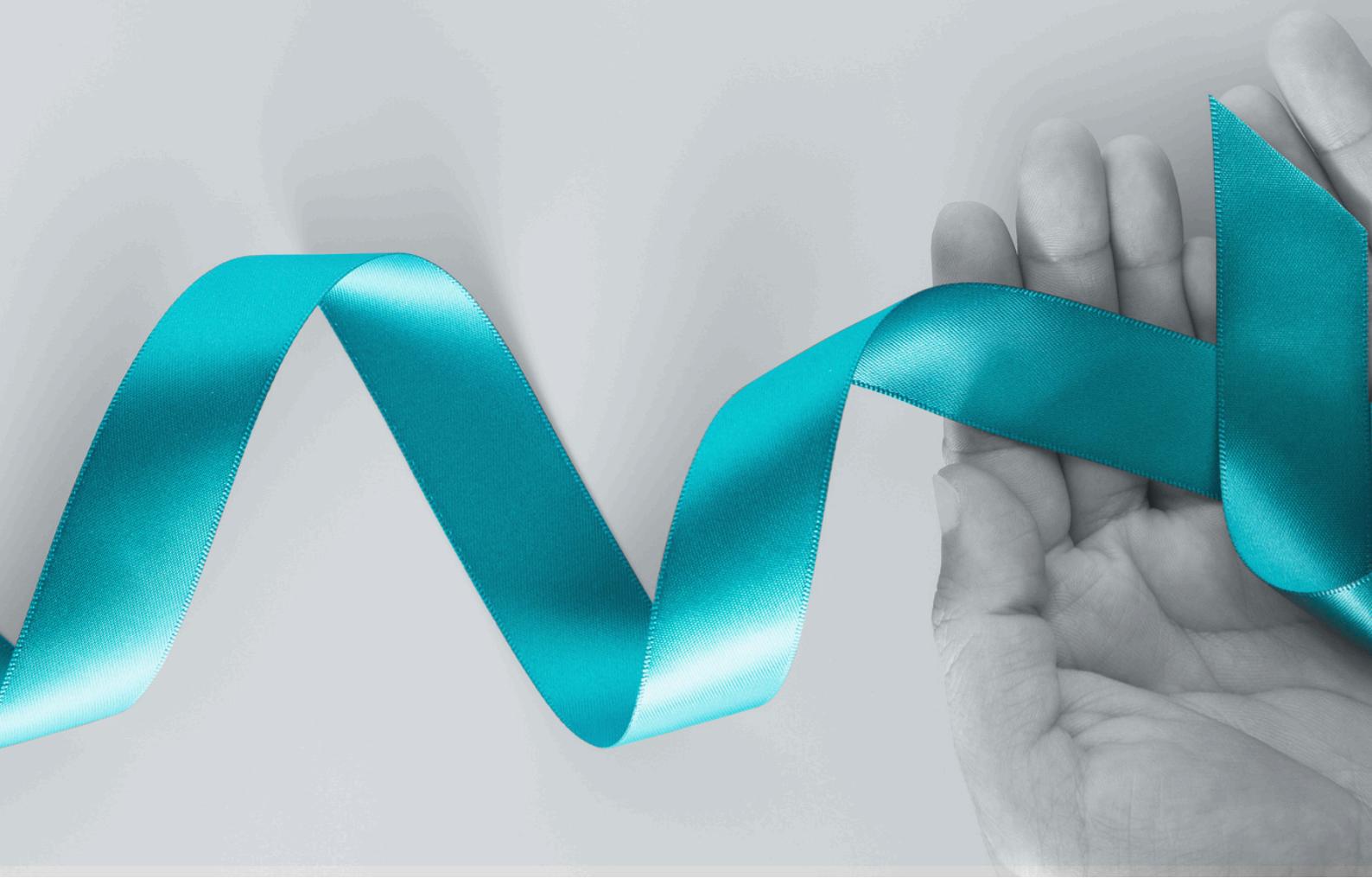
22 maggio 2025

SINDROME DI LYNCH

TAVOLO TECNICO INTERREGIONALE

CENTRO SUD ITALIA

CAMPANIA, LAZIO, TOSCANA



Progetto di:



INTRODUZIONE

Il documento è stato redatto a seguito del tavolo tecnico interregionale organizzato in modalità virtuale il 22 maggio 2025 da Fondazione Onda ETS e patrocinato da AIFET Associazione Italiana Familiarità ed Ereditarietà Tumori, Fondazione Mutagens e SIMG Società Italiana della Medicina generale e delle Cure primarie.

All’evento hanno partecipato:

- **Gianni Amunni**, Coordinatore Scientifico di Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze
- **Valentina D’Angelo**, Coordinatrice Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) per i tumori ereditari, Istituto Nazionale Tumori IRCCS, Fondazione G. Pascale, Napoli e membro gruppo estensori PDTA regionale, Rete Oncologica Campana (ROC)
- **Sara Farchi**, Responsabile Coordinamento Tecnico-Operativo ROR (Rete Oncologica Regionale), Regione Lazio
- **Silvia Gasperoni**, Responsabile Centro di Coordinamento Regionale Tumori Rari, Rete Regionale Malattie Rare e Rete Oncologica, oltre che responsabile PDTA Regionale sulla Sindrome di Lynch, Regione Toscana
- **Maurizio Genuardi**, Presidente AIFET
- **Federica Marmorino**, Ricercatrice Università di Pisa e Medico Oncologo, UO Oncologia Medica 2, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
- **Francesca Merzagora**, Presidente Fondazione Onda ETS
- **Nicoletta Orthmann**, Direttrice medico-scientifica Fondazione Onda ETS
- **Gaetano Piccinocchi**, Membro della Giunta Esecutiva e Tesoriere Nazionale, SIMG
- **Roberto Poscia**, Direttore del Centro Interdipartimentale Malattie Rare (CIMR), Policlinico Umberto I, Roma
- **Salvatore Testa**, Presidente, Fondazione Mutagens
- **Antonella Urso**, Coordinamento Rete Regionale Malattie Rare, Regione Lazio

L’incontro, che ha coinvolto Campania, Lazio e Toscana, si inserisce in un progetto avviato con il confronto tra Istituzioni, comunità scientifica, Associazioni pazienti e società civile, in occasione dell’evento organizzato lo scorso anno[1] e fa seguito a un primo tavolo tecnico interregionale (Lombardia, Veneto e Liguria) che si è svolto il 18 marzo 2025[2].

I principali spunti emersi dai tavoli tecnici saranno “tradotti” in una call to action che sarà presentata alle Istituzioni in occasione di una conferenza stampa a Roma, in programma il prossimo 24 giugno, con l’obiettivo di promuovere un accesso equo e omogeneo ai percorsi di screening e di presa in carico dei soggetti ad alto rischio eredo-familiare di Sindrome di Lynch.

[1] Programma, comunicato stampa e report consultabili alla pagina progetto “Sindrome di Lynch: un impegno condiviso per migliorare i percorsi di prevenzione, diagnosi e cura”: <https://fondazioneonda.it/it/appuntamenti-onda/sindrome-di-lynch-un-impegno-condiviso-per-migliorare-i-percorsi-di-prevenzione-diagnosi-e-cura/>

[2] Programma e report consultabili alla pagina progetto “Tavoli interregionali sulla Sindrome di Lynch”: <https://fondazioneonda.it/it/progetto/tavoli-interregionali-sulla-sindrome-di-lynch/>

SINDROME DI LYNCH: DALLO STATO DELL'ARTE ALLE PROBLEMATICHE APERTE

Le alterazioni genetiche responsabili della SL sono note dal 1993 e, grazie ai rapidi progressi scientifici, siamo oggi in grado di fare una diagnosi in tempi relativamente rapidi rispetto al passato e con metodologie più economiche.

Poiché i rischi sono diversi a seconda del gene coinvolto, oggi si parla più correttamente di “**sindromi**” di Lynch.

Le conoscenze ci hanno consentito di applicare test di screening che possono essere utilizzati per analizzare tutte le persone che hanno i tumori più comunemente associati alla sindrome di Lynch e di verificare la presenza di **specifici difetti del sistema del mismatch-repair**, sulla base dei quali formulare anche le scelte terapeutiche (indicazione all’immunoterapia/non indicazione ad alcuni chemioterapici in particolare).

In questo panorama, le principali **criticità** sono rappresentate da:

- applicazione disomogenea nel territorio nazionale dei percorsi per la SL;
- rimborsabilità disomogenea dei test;
- eterogeneità dei laboratori in termini di capacità tecniche, performance ed esperienza, in particolare a livello interpretativo;
- eterogeneità del livello di formazione del personale sanitario (medici di medicina generale, genetisti, oncologi, personale di laboratorio e tecnico);
- assenza della figura del counselor/infermiere genetico.

STUDIO ITALYNCH: L'ESPERIENZA DEL CENTRO DELL'AOU PISANA

Lo studio ItaLynch è uno studio multicentrico, prospettico e osservazionale, che ha tra gli obiettivi quello di stimare la frequenza della diagnosi di SL e l'identificazione di probandi in pazienti con diagnosi di tumore del colon-retto e caratterizzati da instabilità dei microsatelliti. Inoltre, lo studio si pone l'obiettivo di valutare la fattibilità dell'algoritmo diagnostico di mainstreaming per la SL, ovvero l'integrazione del test genetico per lo studio dei geni che predispongono alla sindrome nelle cure mediche standard.

Dati recenti mostrano che un processo guidato dagli oncologi può facilitare una maggiore diffusione dei test genetici per il cancro, riducendo i tempi di esecuzione dei test e contribuendo al contempo ad affrontare i problemi di capacità riscontrati dai servizi di genetica specialistica.

Tra i centri partecipanti, il Centro di Pisa ha arruolato pazienti con diagnosi di tumore del colon-retto (stadio I-IV) con dMMR/MSI-H selezionati dagli oncologi. Per essere arruolati nello studio è necessaria una valutazione anatomico-patologica di instabilità dei microsatelliti.

Nei pazienti con deficit di MLH1, lo stato di BRAF e l'ipermetilazione di MLH1 sono stati determinati, in conformità con il modello di "test reflex". Per tutti i pazienti con diagnosi di tumore colorettale dMMR/MSI-H, è indicato un "Lynch Alert" al Referto Anatomo-Patologico, che informa gli oncologi sul rischio del paziente di essere affetto o meno da SL. Definiamo un "Lynch Alert" positivo quando un paziente dMMR/MSI-H è ad alto rischio di SL, a causa dei risultati del test reflex o della perdita di proteine non MLH1. Al contrario, un "Lynch Alert" negativo verrà aggiunto al Referto Anatomo-Patologico, quando è probabile che il paziente sia un caso sporadico di dMMR/MSI-H. Per i pazienti con un "Lynch Alert", l'oncologo chiederà loro il consenso al test genetico clinico, spiegandone brevemente i rischi, i benefici, i possibili risultati e le relative implicazioni. A seguire, verrà prelevato un campione di sangue per il test genetico al fine di ricercare varianti costitutive dei geni MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2.

Gli oncologi indirizzeranno al servizio di genetica medica tutti i pazienti con diagnosi di SL per la presa in carico dei familiari. Il centro Pisano invia anche i casi con "Lynch Alert" negativo, ma con alto rischio.

Attualmente il Centro di Pisa, ha arruolato circa 180 casi di pazienti con carcinoma colorettale e instabilità di microsatelliti. I dati ottenuti al momento risultano in linea con quelli nazionali dello studio, e rivelano (per quanto ad oggi dati preliminari) una più alta incidenza della SL rispetto ai dati riportati in letteratura.

Attraverso questo percorso inserito nel progetto nazionale Italynch, che introduce un **cambio di paradigma rispetto al modello tradizionale** basato sulla consulenza genetica (per maggiori dettagli si rimanda al report redatto a seguito del precedente incontro del 18 marzo 20252), si sono **abbreviati** in modo significativo i **tempi di diagnosi** a vantaggio del paziente, considerato che in Toscana il tempo medio di attesa per una visita specialista genetica è di circa 10 mesi.

L'IMPEGNO DI FONDAZIONE MUTAGENS

Fondazione Mutagens sta portando avanti da alcuni mesi un'iniziativa organica di sanità pubblica per la prevenzione e la cura di precisione dei portatori di sindromi ereditarie, affetti e familiari sani a rischio, tra cui la stessa SL.

Per quanto riguarda in modo specifico la SL si registrano **forti ritardi nella presa in carico** dei soggetti portatori di SL, a causa di problemi di tipo organizzativo e gestionale, legati ad assenza o ritardo nei PDTA regionali che limitano i percorsi ospedalieri. Ad oggi, infatti, solo tre regioni/province autonome su 21 hanno approvato un PDTA dedicato alla SL (Lombardia, Toscana e Campania). Nella formalizzazione e attuazione di tali percorsi una delle criticità riscontrate, in particolare a livello regionale, è la sovrapposizione e talvolta il conflitto di competenze tra la rete delle malattie rare (tra cui è stata inserita nel 2017 la SL per l'attribuzione del codice di esenzione nazionale RBG 021), le reti oncologiche e le reti tumori rari (al cui interno dovrebbero essere collocate anche le neoplasie e le sindromi ereditarie, tra cui la SL).

Questi ritardi si riflettono inevitabilmente su tutti i portatori e in particolare sui soggetti sani ad alto rischio. Sono numerose le segnalazioni che giungono da tutta Italia in merito alle difficoltà di accesso di questi soggetti alle visite specialistiche e agli esami diagnostici previsti dai protocolli, anche perché nelle strutture ospedaliere viene inevitabilmente data precedenza ai soggetti malati.

Al fine di promuovere un intervento organico per tutti i **portatori di SL (affetti e sani asintomatici)**, è necessario lavorare sui seguenti tre fronti:

1. estensione dei test somatici (su tessuto tumorale) e dei test genetici (inclusi i test genetici a cascata sui familiari) sia ai fini terapeutici sia ai fini di prevenzione;
2. armonizzazione a livello nazionale e regionale dei PDTA Eredo-familiari e al loro interno i PDTA e i GOM dedicati ai soggetti Lynch, con un maggiore coordinamento tra reti malattie rare, reti oncologiche e reti tumori rari;
3. attivazione di percorsi di Prevenzione e Sorveglianza sui soggetti sani (Coordinamento tra Dipartimenti di Prevenzione-Screening Regionali e Reti Oncologiche Regionali, con una «cabina di regia nazionale»).

Data la rilevanza del primo punto ai fini della identificazione del maggior numero di portatori (si stima che ad oggi, su un bacino potenziale di circa 215.000 soggetti, meno del 5% sia stato già rilevato tramite test genetico), la Fondazione Mutagens ha avviato di recente un tavolo di lavoro intersocietario (insieme a AIFET, SIGU e SIAPeC) per **l'inserimento nei LEA del test universale Reflex**, quale unica garanzia che questo percorso-diagnostico sia attuato in modo omogeneo in tutte le regioni italiane.

ASPETTI ORGANIZZATIVI: INTEGRAZIONE DELLE RETI E SISTEMI INFORMATICI

La gestione efficace dei tumori eredo-familiari, tra cui la SL, passa attraverso un'integrazione coordinata tra la rete delle malattie rare e quella oncologica volta a garantire interventi di prevenzione, diagnosi precoce e cura nonché continuità assistenziale.

In regione **Lazio** si sta lavorando molto sull'integrazione tra i centri Hub e Spoke con il coinvolgimento di case/care manager, quale figura “chiave” nel raccordo tra ospedale e territorio. Inoltre, si sta lavorando per la messa a terra di un sistema informatico che possa funzionare da anagrafe della ricerca –farmacologica e non –, mettendo in rete centro di riferimento e ricercatori, in modo da facilitare l'accesso alle informazioni relative agli studi in corso.

La rete oncologica regionale è stata rinnovata con l'obiettivo di integrare screening/prevenzione, diagnosi e cura nonché di implementare le linee strategiche del Piano Oncologico Nazionale, avviando la stesura/revisione dei cd. **piani di rete per patologia**, attraverso l'individuazione di figure di riferimento (“facilitatori” per patologia) all'interno di gruppi di lavoro multiprofessionali a cui partecipano anche rappresentanti di associazioni di pazienti/di volontariato. Si tratta di piani che si focalizzano principalmente sugli aspetti organizzativi, sui requisiti che devono possedere le strutture per essere “nodi” della rete, sui criteri per la definizione delle classi di rischio, sulle modalità di connessione tra i centri. Tra i piani a cui si sta lavorando, si annovera anche quello dedicato al tumore del colon-retto che parte dalla somministrazione da parte dei MMG/specialisti di un questionario anamnestico di primo livello nell'ambito del programma di screening, con invio, in caso di positività, al centro di endoscopia dove vengono eseguite una visita pre-endoscopica e la somministrazione di un questionario di secondo livello. Da qui, se l'esito è positivo, il paziente è inviato ai centri di riferimento della SL.

Nel 2023 è stato definito un piano di rete anche per le malattie rare volto a rivedere l'organizzazione, la governance, le modalità di connessione tra i centri, il collegamento tra centri Hub e Spoke e le strutture territoriali. Tra le varie attività messe in campo, è stata revisionata la metodologia per la formulazione dei PDTA, è stato avviato un registro informatizzato per le malattie rare, identificato un care manager in ogni ASL e sono stati aggiornati i contenuti del portale (<https://www.salutelazio.it/malattie-rare-lazio>), specificando per patologia i centri di riferimento, i PDTA attivi, i referenti dei GOM delle aziende ospedaliere e del territorio.

Per la SL, la regione Lazio ha riconosciuto tre strutture di riferimento che sono l'AO San Camillo Forlanini, l'IFO e l'ASL di Viterbo (entrata lo scorso anno come struttura Spoke del San Camillo); i pazienti in carico al 31-12-2024 risultano 555; il 16,5% di questi proviene da fuori regione.

Il coordinamento della rete oncologica della Regione **Campania**, che ha la funzione di regolare e gestire i flussi delle patologie oncologiche – ivi compresi i tumori eredo-familiari – secondo quanto stabilito nei PDTA, è stato affidato all’IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Pascale di Napoli.

Alla rete afferiscono Centri di Riferimento Regionali con attività specifica in campo oncologico (oltre al Pascale, l’AOU Federico II, l’AOU Vanvitelli e l’Ospedale San Giovanni di Dio e Ruggi d’Aragona), Centri II livello/Centri Oncologici di Riferimento Polispecialistici con funzioni diagnostico-stadiative, terapeutiche e di follow-up oncologico, Hospice e reparti/ambulatori di Terapia del Dolore, 7 ASL. Sono attivi 33 PDTA di patologia e 3 **PDTA di percorso**, fra cui quello dei **tumori eredo-familiari**, in cui è inserito il **percorso per la diagnosi della SL**, schematizzato nella Fig. 1:

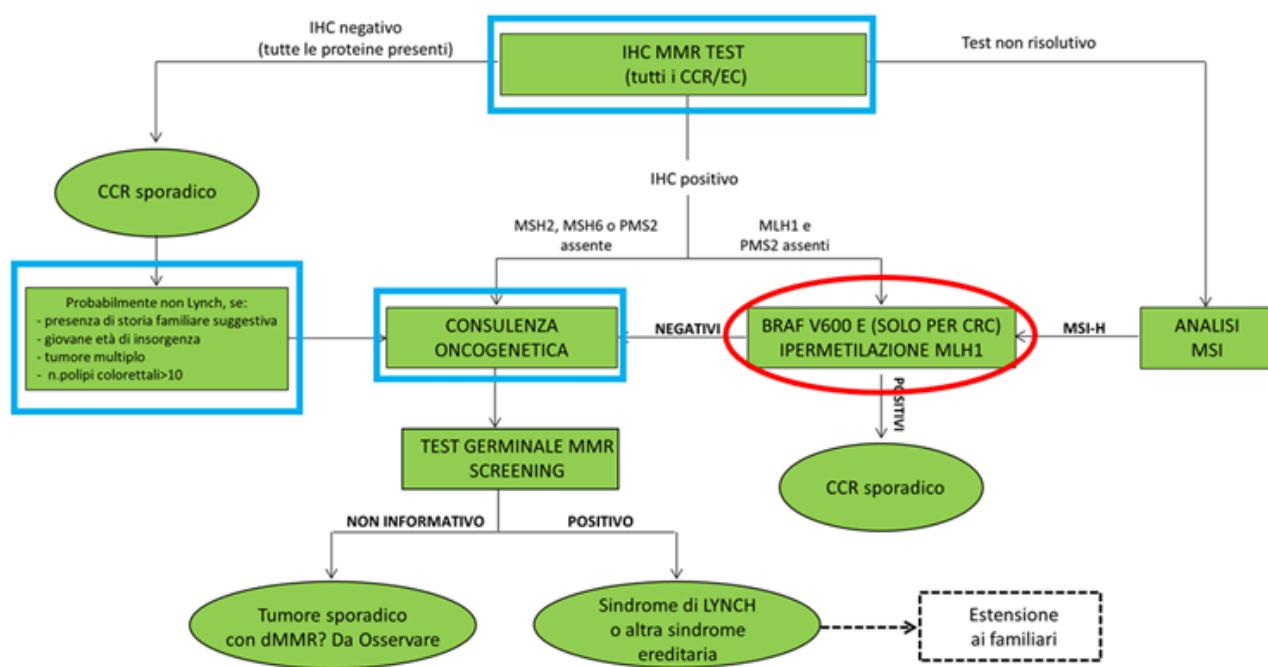


Fig. 1: Percorso per la diagnosi SL (Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per i Tumori Eredo-familiari: colon, endometrio, mammella, melanoma, ovaio, pancreas, Rete Oncologica Campana)

Il percorso parte dal test di immunoistochimica, seguito eventualmente da ulteriori approfondimenti attraverso analisi molecolari nel caso di test non risolutivi, indeterminati. La consulenza oncogenetica è svolta da specialista in gastroenterologia con expertise ed esperienza in tale ambito. Il paziente può esservi indirizzato, anche in caso di test di screening negativo, qualora presenti dati anamnestici come, ad esempio, età precoce di insorgenza del tumore e presenza di tumori multipli.

All’interno di questo percorso, ormai consolidato, risulta un passaggio critico dovuto al fatto che il BRAF test viene eseguito in anatomia patologica, mentre quello di ipermetilazione nel laboratorio di medicina molecolare con potenziali “disguidi” verso la consulenza oncogenetica. Nel PDTA è inserito anche il percorso post-test con indicazione, nel caso di risultato positivo, del test a cascata su tutti i congiunti del paziente.

Nel PDTA è coinvolto, oltre a figure professionali dedicate all'accoglienza dei pazienti, un gruppo multidisciplinare (GOM), costituito da un Core Team e da un Extended Team. Ogni anno il gruppo degli estensori si riunisce per aggiornare, secondo le linee guida di riferimento e le nuove evidenze, il PDTA con aggiunta negli anni dei tumori considerati (prostata, pancreas e melanoma). La sua implementazione non è stata accompagnata da un aggiornamento del decreto con la conseguente mancata copertura delle prestazioni relative alle nuove patologie. L'approvazione del nuovo tariffario nazionale sarà la base per dare la sostenibilità economica necessaria per colmare questo gap.

La rete oncologica campana (ROC) è funzionalmente integrata con la medicina generale: il MMG iscritto alla rete (ad oggi, sono più di 1300 gli iscritti su circa 3600 MMG convenzionati in Campania) ha la possibilità di segnalare il proprio paziente, in caso sia di sospetto diagnostico di neoplasia sia di diagnosi accertata. Attraverso questa integrazione, il numero di pazienti inseriti dal medico di famiglia nella rete oncologica è aumentato (in media sono 20 pazienti/settimana) e i tempi di presa in carico sono molto rapidi: entro sette giorni al massimo dalla segnalazione da parte del MMG, il paziente viene contattato dalla ROC e invitato a un incontro successivo. La piattaforma della ROC guida il percorso dei pazienti verso i centri esperti con GOM.

Ad oggi sono stati organizzati, in collaborazione con l'Istituto Pascale, 8 incontri formativi dedicati ai MMG su questi aspetti con ottimi risultati in termini di adesioni. L'attenzione alla formazione è stata portata anche a livello nazionale dal Comitato Malattie Rare dell'Istituto Superiore di Sanità che ha deliberato che la tematica dei tumori rari venga inserita all'interno dei percorsi formativi obbligatori per il MMG.

Inoltre, la figura del MMG è stata coinvolta attivamente nei processi di produzione e revisione dei percorsi diagnostico-terapeutici prodotti dall'Istituto Pascale e dalla rete oncologica, attraverso l'individuazione da parte della SIMG di un proprio referente per ogni singolo PDTA. Le criticità maggiori riguardano l'accesso ad alcuni esami diagnostici e alle visite specialistiche previsti dai programmi di sorveglianza intensiva che vengono erogati dalle strutture territoriali; su questo si sta lavorando e le ASL sono state chiamate a collaborare per costruire una rete di ambulatori che abbiano competenza specifica nella prevenzione che, come noto, presenta delle peculiarità rispetto alla diagnostica generale.

Altro aspetto critico è l'accesso alla chirurgia profilattica perché, dopo aver offerto attraverso il GOM una consulenza oncologica-chirurgica, c'è il problema della lista d'attesa chirurgica dato che la precedenza viene data ai pazienti con tumore già in corso. La soluzione potrebbe essere la creazione di una rete di altri centri dedicati a questa particolare chirurgia.

Nella regione della **Toscana**, le tre reti – rete oncologica regionale, rete regionale tumori rari e rete regionale malattie rare – collaborano in sinergia, garantendo il cross talk tra le varie strutture e, soprattutto, l'uniformità dei percorsi.

All'interno della rete malattie rare è stato definito un **PDTA regionale dedicato alla SL** che ha coinvolto tutti i referenti clinici, dai genetisti ai gastroenterologi, i radiologi, i chirurghi, gli endoscopisti, lo psicologo e i rappresentanti dei pazienti.

Il percorso, volto a contrarre i tempi di invio alla consulenza genetica, è rappresentato nella Fig.2:

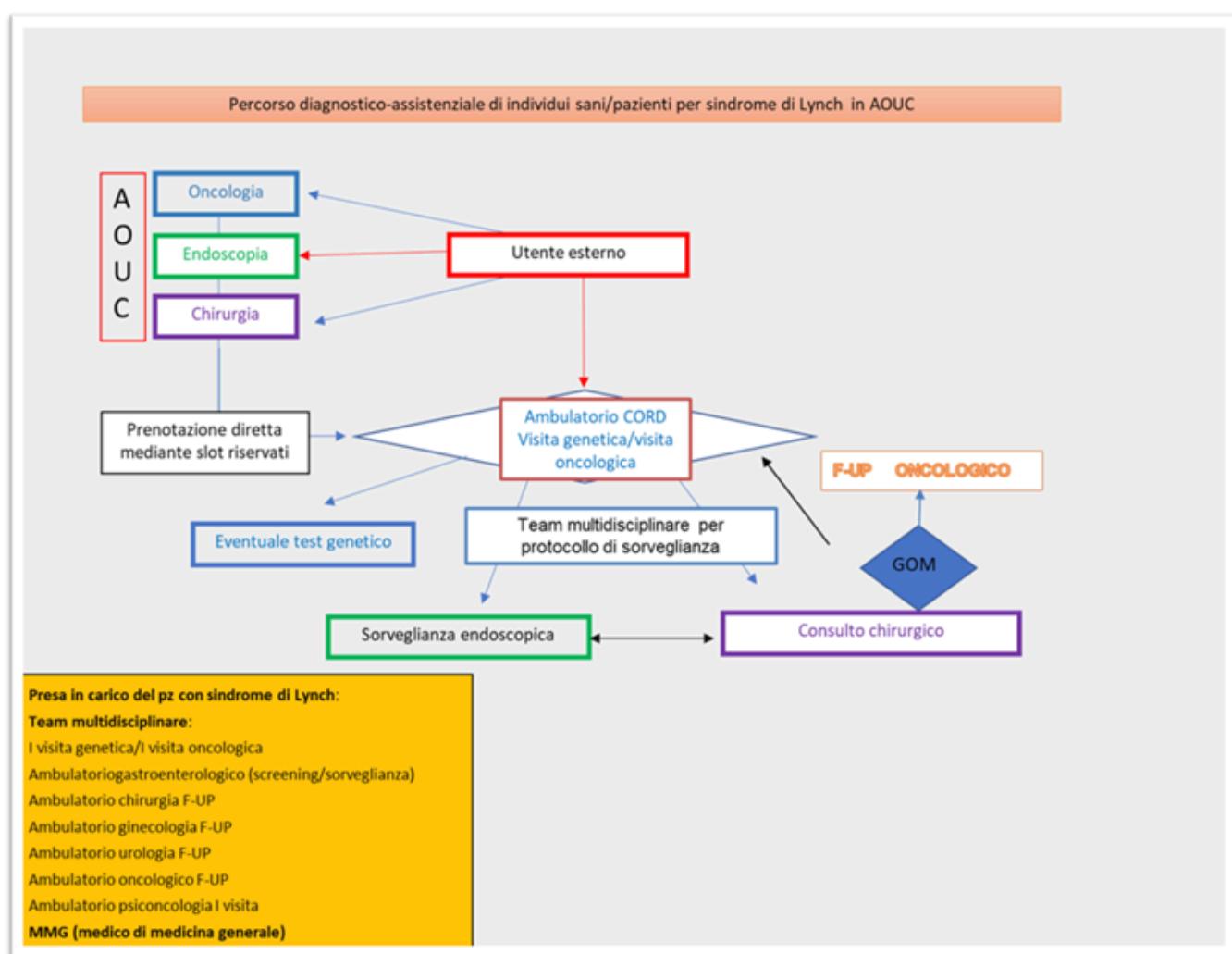


Fig. 2: PDTA SL regionale/aziendale (AOU Careggi, Firenze)

Obiettivi del PDTA sono una tempestiva ed appropriata presa in carico del paziente oncologico con SL e l'accesso allo screening dei familiari con eventuale successiva presa in carico di quelli sani portatori di mutazione.

L'Ambulatorio CORD (Centro Oncologico di Riferimento Dipartimentale) organizza e promuove il percorso diagnostico-terapeutico e di follow up, indirizzando il paziente al GOM di pertinenza in base alla tipologia di tumore. Nell'approccio multidisciplinare al paziente con SL è coinvolto anche l'Ambulatorio di psiconcologia e, se il paziente fornisce il proprio consenso, il medico curante ha accesso alla documentazione rilasciata (lettera di dimissione, prescrizioni con il codice di esenzione...).

Presso il CORD avviene anche la presa in carico dei familiari dei pazienti con SL che devono afferire a percorsi specifici di sorveglianza.

Tra i punti di forza del PDTA si annoverano: omogeneità del percorso, definizione degli specialisti per la presa in carico e la certificazione, centralizzazione del percorso, multidisciplinarietà del team.

I punti critici ad oggi sono quelli su cui si sta lavorando per ottenere maggior copertura della casistica relativa ai familiari sani, attraverso il coinvolgimento dei MMG nella identificazione precoce dei soggetti non ancora malati ma candidati alla consulenza genetica e nei percorsi di prevenzione e sorveglianza.

Con l'obiettivo di promuovere l'informazione e la formazione, è stato organizzato dall'Università di Firenze un Master sulle malattie rare che include anche i tumori rari e che prevede spazi di apprendimento dedicati alla SL e al PDTA.

Parallelamente, è stato avviato uno studio osservazionale epidemiologico che, oltre al dato di numerosità, mira a comprendere maggiormente il comportamento clinico della sindrome e l'insorgenza delle patologie, studiando tumori non così frequentemente associati alla SL, ma che vengono riscontrati nel percorso di sorveglianza.

AMBITI DI INTERVENTO: PUNTI CHIAVE

• Ricerca

Lo studio ItaLynch, basato sulla implementazione dello screening universale per il dMMR, del reflex testing e del mainstreaming, sta evidenziando i vantaggi di selezionare con maggior accuratezza i pazienti con carcinoma del colon-retto e dMMR da inviare alla consulenza genetica con conseguente riduzione del carico di lavoro per i servizi di genetica medica rispetto al modello tradizionale.

Migliorare le conoscenze attraverso la ricerca epidemiologica, di base e clinica consente di sviluppare procedure uniformi, migliorare le capacità di identificare le persone a rischio, ottimizzare la prevenzione e implementare protocolli di sorveglianza condivisi.

• Formazione

Le attività di formazione sono fondamentali e devono riguardare tutti i professionisti coinvolti: medici specialisti, MMG, tecnici e personale di laboratorio, ecc.

È necessario investire nella formazione della figura professionale del counsellor/infermiere genetico, che attualmente manca in Italia, per rendere più efficienti i percorsi e ridurre il carico sui servizi di genetica medica.

• Organizzazione/percorsi diagnostico-terapeutici e di prevenzione

La gestione efficace dei tumori eredo-familiari, in particolare delle SL, passa attraverso un'integrazione coordinata tra la rete delle malattie rare e quella oncologica e un'efficiente digitalizzazione.

In un panorama caratterizzato da forti ritardi ed eterogeneità nei PDTA Alto Rischio regionali con conseguenti inequità di accesso ai servizi e cura, il “modello” campano rappresenta una “best practice”, i cui punti di forza sono rappresentati dall'accesso diretto alla rete attraverso una piattaforma dedicata, integrata con Medicina Generale, con conseguente contrazione dei tempi di presa in carico.

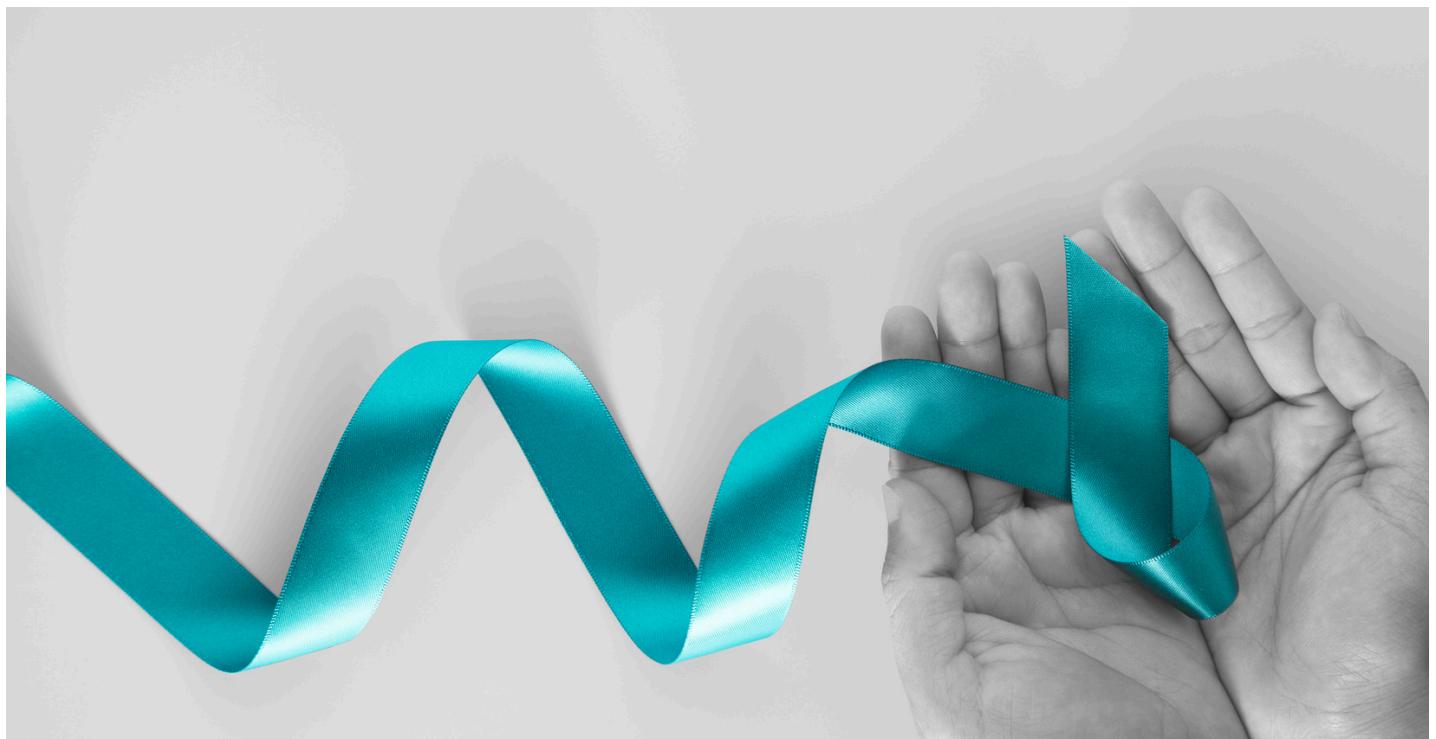
L'identificazione dei familiari da inserire in percorsi specifici di prevenzione e sorveglianza, la presa in carico, l'accesso agli accertamenti previsti dai protocolli e ad eventuale chirurgia profilattica rappresentano i “fronti” critici su cui è necessario indirizzare maggiori sforzi organizzativi e risorse.

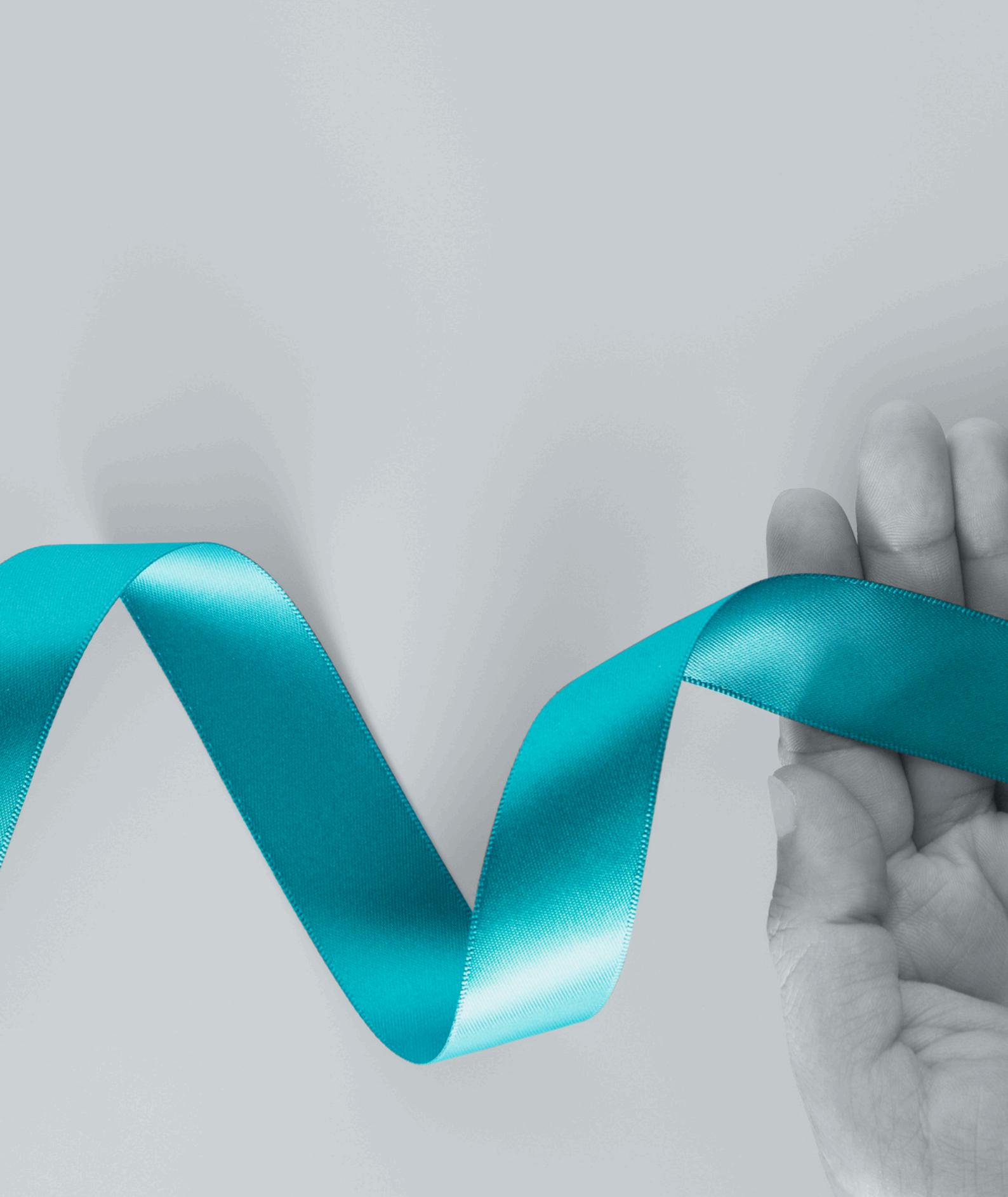
• Risorse

Stanno per essere approvati i decreti della Presidenza e del Consiglio dei ministri sui nuovi LEA 2025, a seguito della convalida del nuovo tariffario nazionale. I nuovi LEA prevedono risorse per l'identificazione e per la sorveglianza attiva delle donne portatrici della mutazione BRCA mammella e ovaio. Non sono disponibili risorse per altre sindromi eredo-familiari, come la Sindrome di Lynch che risulta tutt'altro che "rara", riguardando in Italia almeno 200 mila soggetti portatori, la maggior parte dei quali non ancora identificati.

È necessario colmare questo gap, garantendo la sostenibilità economica necessaria, per poter offrire un accesso equo, omogeneo e tempestivo ai percorsi di prevenzione e terapeutici.

Investire risorse sulle sindromi ereditarie è, come noto, anche costo efficace dal punto di vista della sostenibilità economica in una prospettiva di medio e lungo termine.





**Con il contributo
incondizionato di:**

