Il carcinoma dell'endometrio:
dalla diagnosi al follow-up.
Stato dell'arte e nuove frontiere.

Neoplasie ad alto rischio: trattamenti adiuvanti in evoluzione. Qual è lo standard?

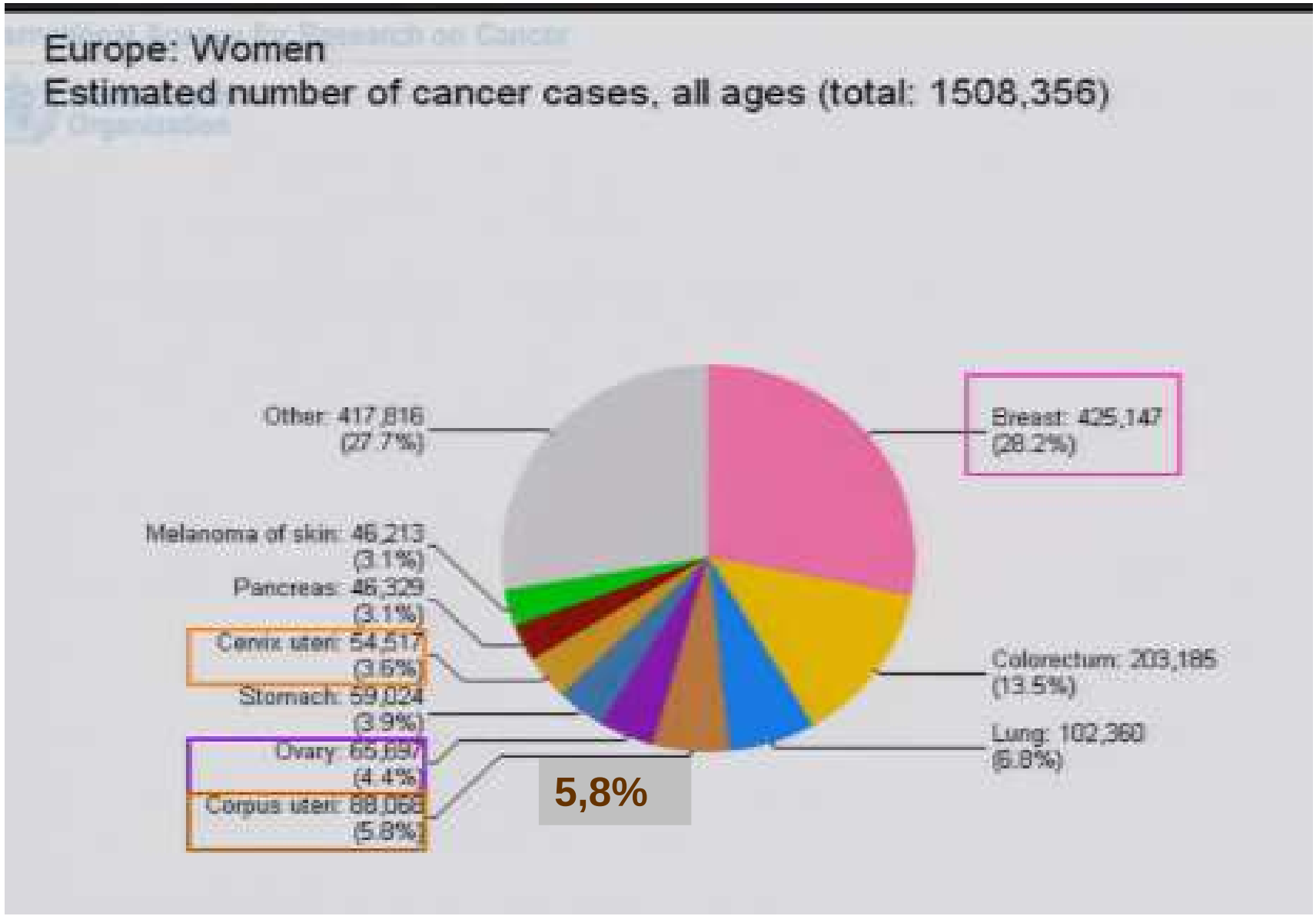
D.ssa Maria Bella
UO Oncologia Medica
Azienda Ospedaliero – Universitaria di Parma

SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA
Azienda Ospedaliero - Universitaria di Parma

2013: Carcinoma Endometrio (EC)

- **Neoplasia più frequente del tratto genitale femminile**
- **Maggior parte delle donne è curata dalla chirurgia**
- **Nonostante ciò metà delle pazienti muore**
- **Trattamenti non-chirurgici : insoddisfacienti**

EC - INCIDENZA :



rate (x 100,000)
tasso
70
60
50
40
30
20
10
0
0-4
5-9
10-14
15-19
20-24
25-29
30-34
35-39
40-44
45-49
50-54
55-59
60-64
65-69
70-74
75-79
80-84
85+
age group classe di età
incidence incidenza
mortality mortalità

Evidenze dalle recenti decadi

Storia di “ LESS IS BETTER”

Approccio al trattamento basato sul tipo di Rischio Prognostico

Evidenze “FORTI ” sul ruolo della RT nel rischio INTERMEDIO

FOCUS attuale: trattamento della malattia ad Alto Rischio

Standard Chirurgici

- **Chirurgia mini invasiva** :
  - Laparoscopica o robotica
- **Linfadenectomia**
  - Stiduio Astec e studio italiano hanno fallito nel dimostrare valtaggi in OS,
  - Ma non includevano casi ad alto rischio
  - **Nella popolazione ad “alto rischio” ruolo da definire**

2013: trattamenti adiuvanti

- CHI TRATTARE
- CON CHE COSA TRATTARE

Risposte :

CHI trattare ?

- Confusione di dati
- Fattori prognostici
  - Soliti
  - Emergenti
- Cambio della classificazione

Fattori prognostici

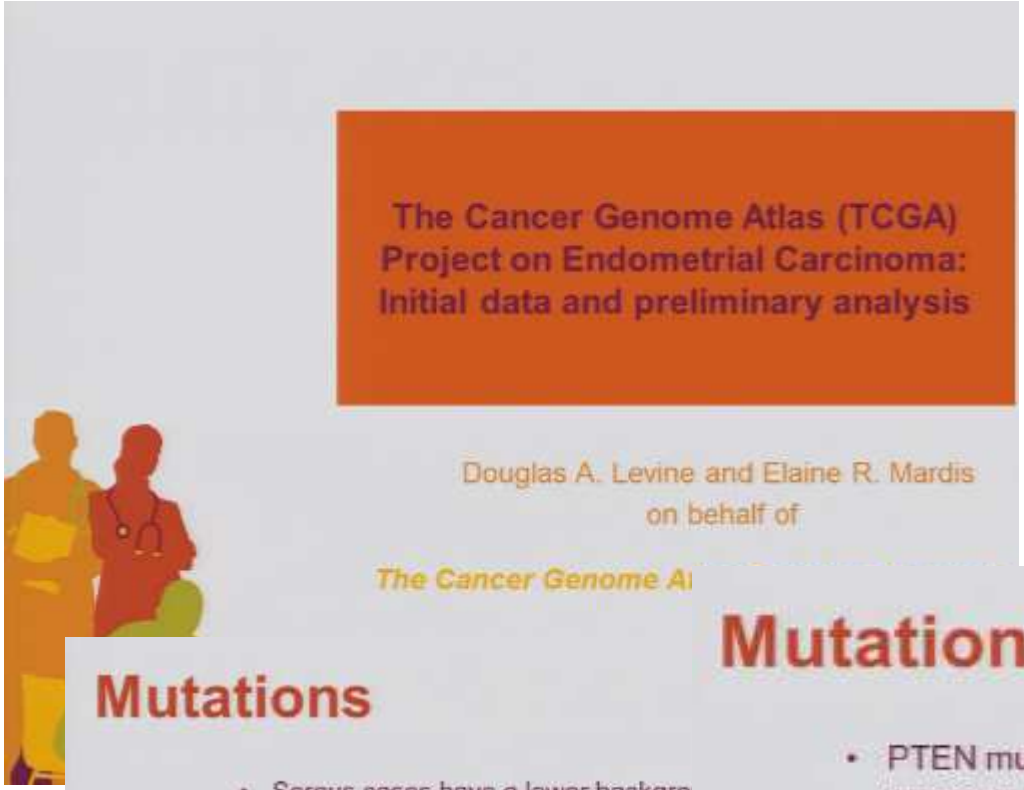
- Stadio
- Profondità invasione miometriale
- Grading
- Invasione linfo-vascolare (**)
- Età
- Istologia

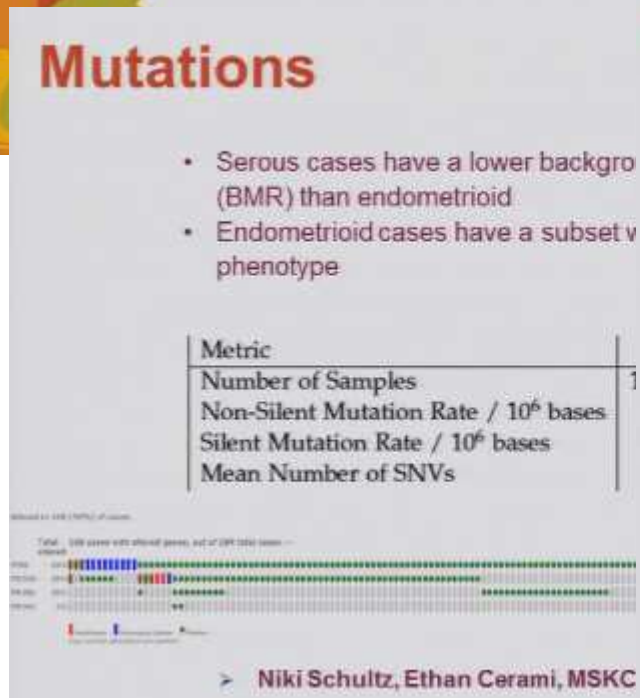
ASCO 2012:

Genomics in EC

Niki Schultz Cerami, MSKCC

Cyriac Kandoth, WashU





Mutations in select genes

- PTEN mutations are uncommon in Serous cases and very common in low grade Endometrioid cases
- TP53 mutations are uncommon in low grade Endometrioid cases and very common in serous cases
- PIK3CA mutations are distributed across histology and grade
- Higher frequencies than previous reports may be due to more comprehensive sequencing methods

HistologyGrade	PTEN	TP53	PIK3CA	Total
EndoGr1	62 (0.83)	3 (0.04)	43 (0.57)	75
EndoGr2	62 (0.82)	9 (0.12)	38 (0.5)	76
EndoGr3	35 (0.71)	17 (0.35)	30 (0.61)	49
SerousGr3	1 (0.02)	39 (0.89)	19 (0.43)	44
Total	**160 (0.66)**	**68 (0.28)**	**130 (0.53)**	**244**

* Classificazione cambiata

Stadio	Caratteristiche
0	Carcinoma in situ
I	Carcinoma confinato al corpo dell'utero
Ia	Lunghe
Ib	Lunghe
II	Coinvol
III	Estensi
IV	Estensi
	o retto

1971 Sisten

Stadio	Caratteristiche
IA G123	Invasione confinata all'endometrio
IB G123	infiltrazione inferiore al 50% del miometrio
IC G123	Infiltrazione superiore al 50% del miometrio
IIA	Estensione alla mucosa endocervicale
IIB	Estensione allo stroma cervicale
IIIA	Coinvolgimento della sierosa uterina, annessi e/o citologia peritoneale positiva
IIIB	Metastasi vaginali
IIIC	Metastasi ai linfonodi pelvici o para-aortici
IVA	Invasione della m
IVB	Metastasi a distar

1988 Sistema di stadiaz

Stadio	Caratteristiche
0	Carcinoma in situ
I	Tumore confinato al corpo dell'utero
IA	Assenza o coinvolgimento inferiore al 50% del miometrio
IB	Invasione uguale o superiore al 50% del miometrio
II	Invasione dello stroma cervicale, ma senza estensione oltre l'utero
III	Diffusione locale e/o regionale
IIIA	Estensione alla sierosa uterina e/o agli annessi
IIIB	Coinvolgimento vaginale o parametriale
IIIC1	Metastasi ai linfonodi pelvici
IIIC2	Metastasi ai linfonodi para-aortici con/senza positività ai linfonodi pelvici
IV	Invasione della mucosa vescicale e/o rettale e/o metastasi a distanza
IVA	Invasione della mucosa vescicale e/o rettale
IVB	Metastasi a distanza, includendo quelle intra-addominali e/o ai linfonodi inguinali

2009 7: Sistema di stadiazione FIGO 2009

IA diverso
IC non esiste, Diventa IB

5 anni di sopavvivenza secondo FIGO:

Creasman et al., IJGO 2006 Nov;95 Suppl 1:S105-43.

2 criteri fondamentali (indipendentemente da stadio):

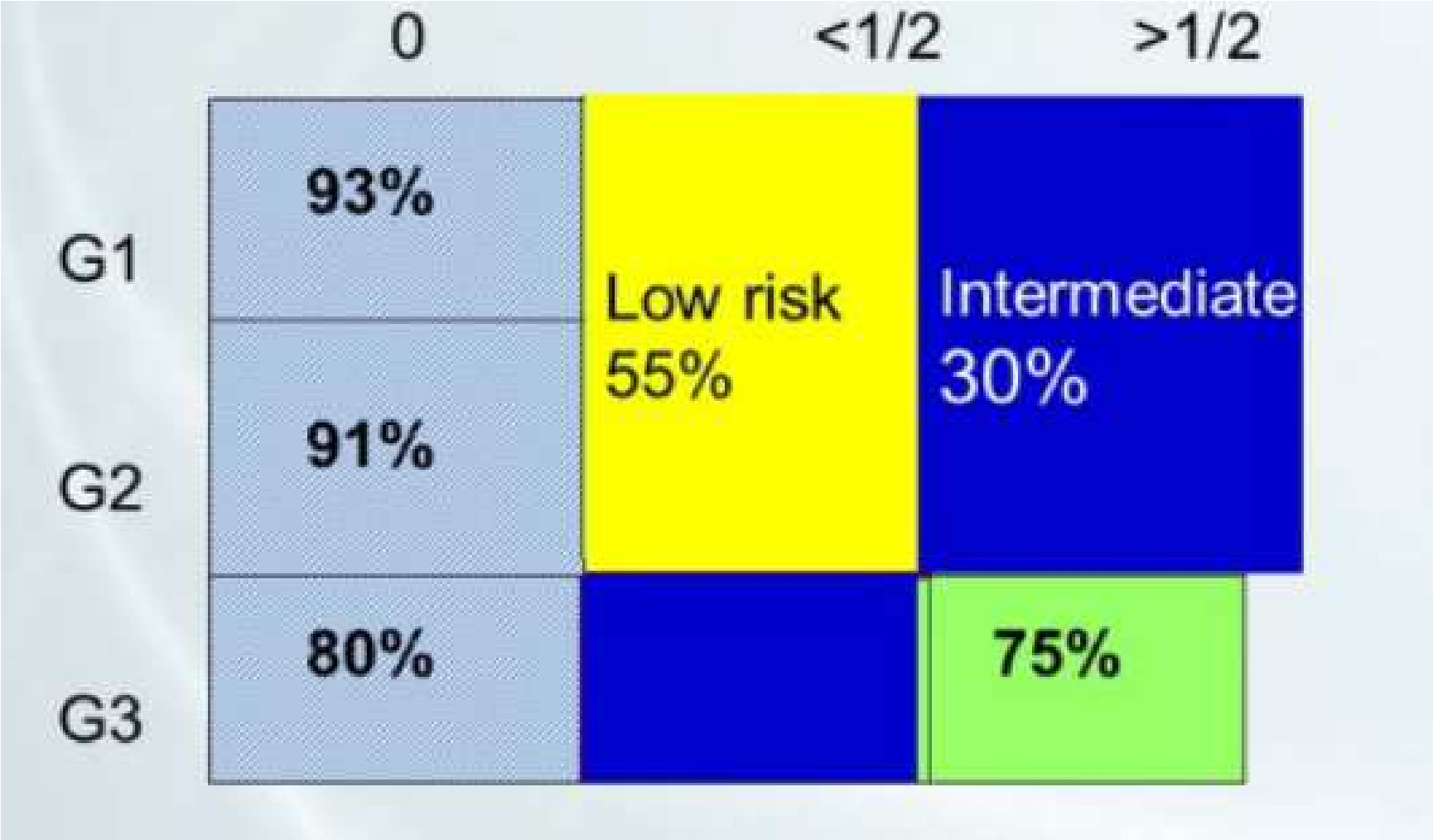
- **Profondità invasione**
- **Grading**

	0	<1/2	>1/2
G1	93%	92%	91%
G2	91%	93%	86%
G3	80%	82%	75%

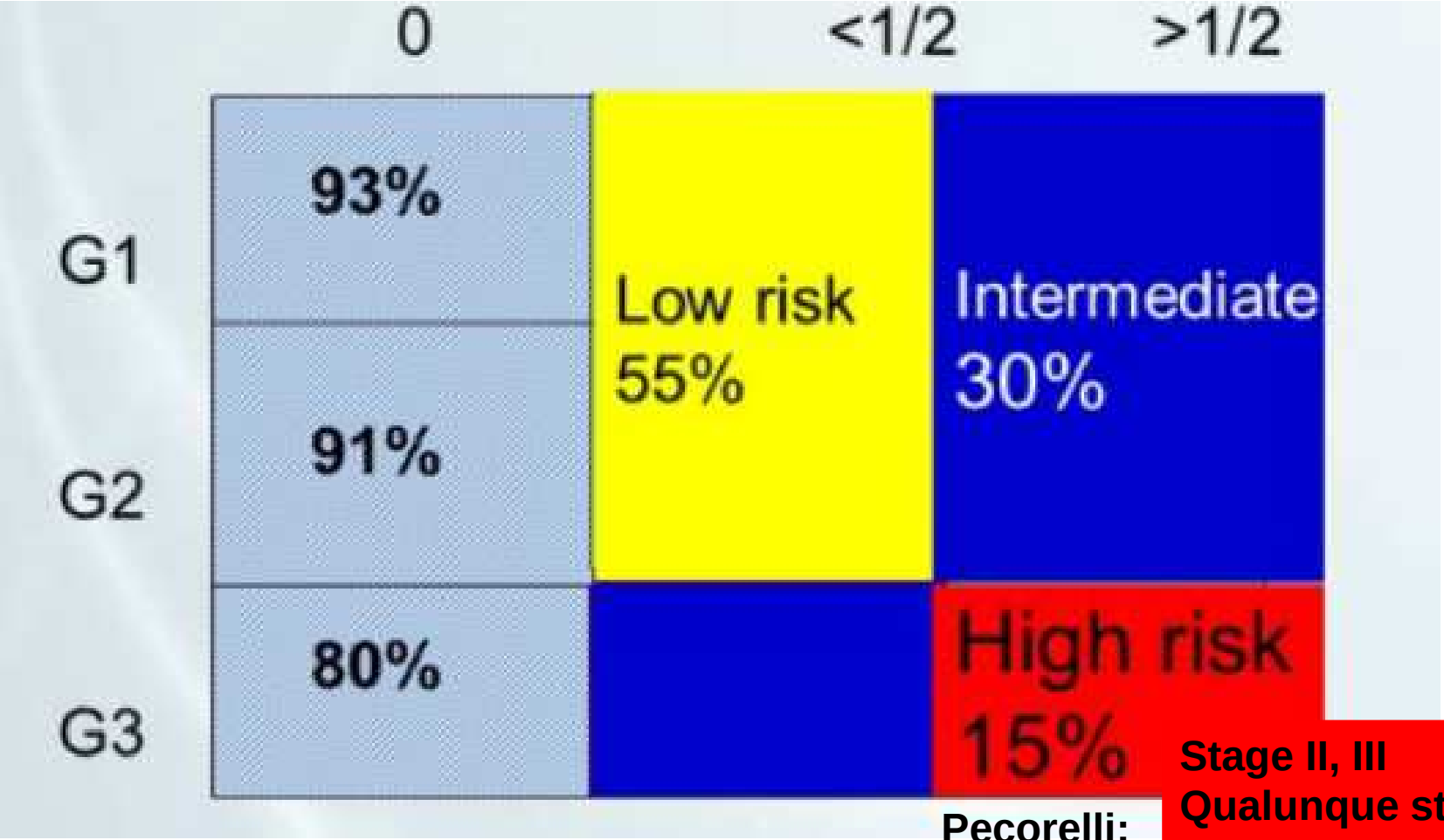
Basso rischio:

	0	<1/2	>1/2
G1	93%	Low risk 55%	91%
G2	91%		86%
G3	80%	82%	75%

Rischio intermedio:



Alto rischio: (IC o IB G3)



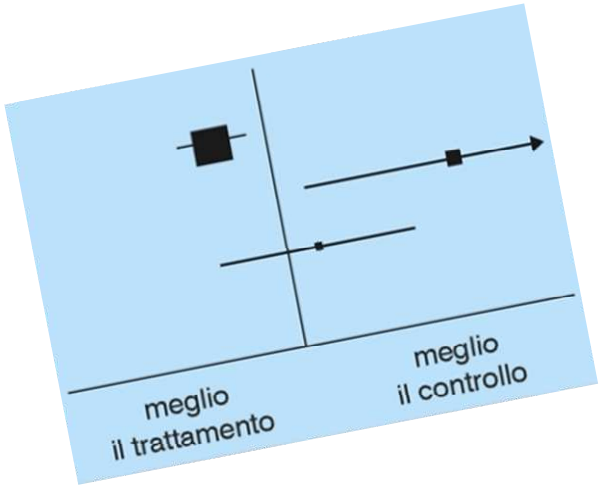
Pecorelli:
FIGO 2009
Staging

Stage II, III
Qualunque stadio
se Sieroso o
Clear Cell

Con che cosa trattare…

Studi randomizzati di RT vs NFT (o VBT) nel Rischio intermedio - alto

• Aalders	1980
• PORTEC1	2000
• Soderini	2003
• GOG 99	2004
• ASTEC	2009
• PORTEC 2	2008
• Sorbe	2012



RT:

- 3 metanalisi (2007, 2009, 2012)
- Tutte dimostrano che NON c’è alcun vantaggio in OS con la RT
- Ancora oggi troppe donne trattate con RT

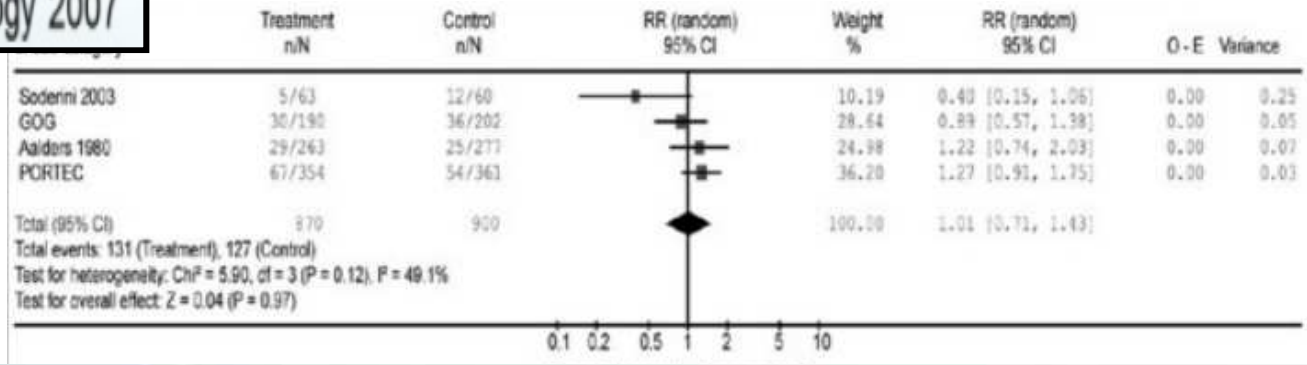
1° metanalisi

STADIO I (BASSO RISCHIO)

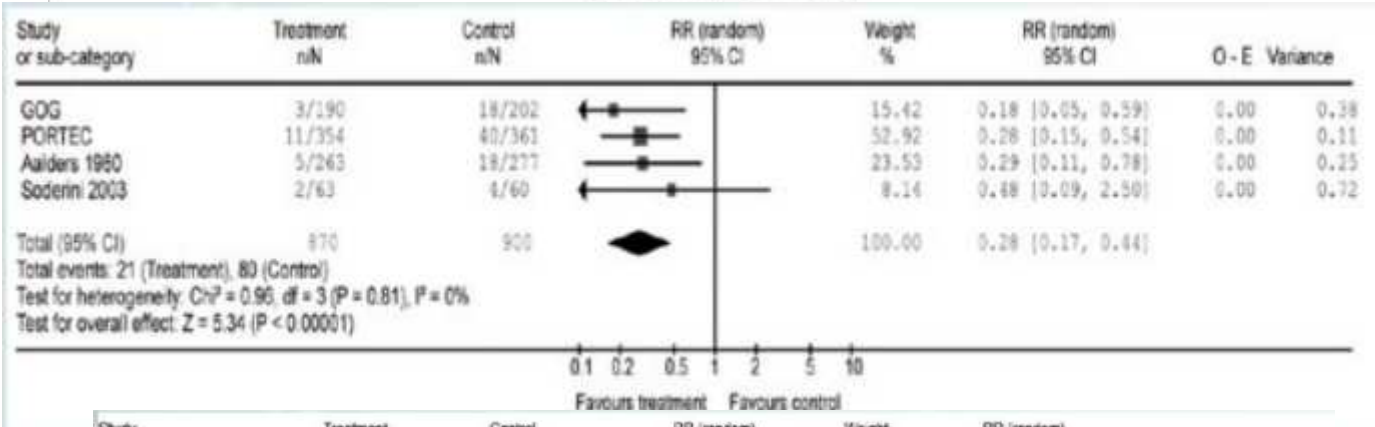
- Soderini 2003
- GOG
- Aalders 1980
- Portec

Kong et al, Annals of Oncology 2007

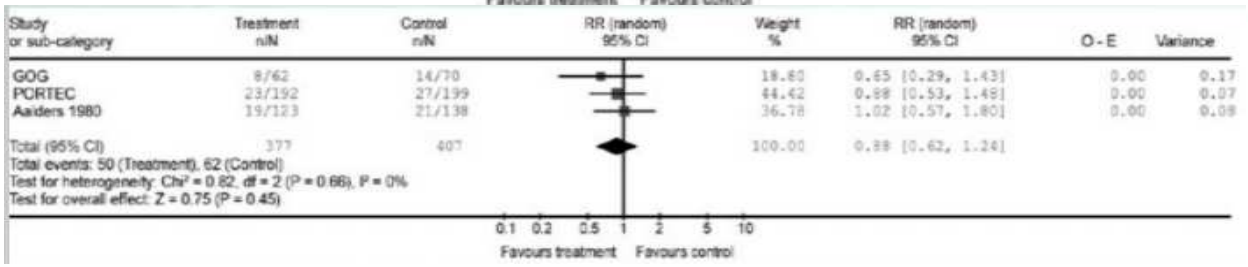
MORTI per tutte cause



Recidive Loco Regionali



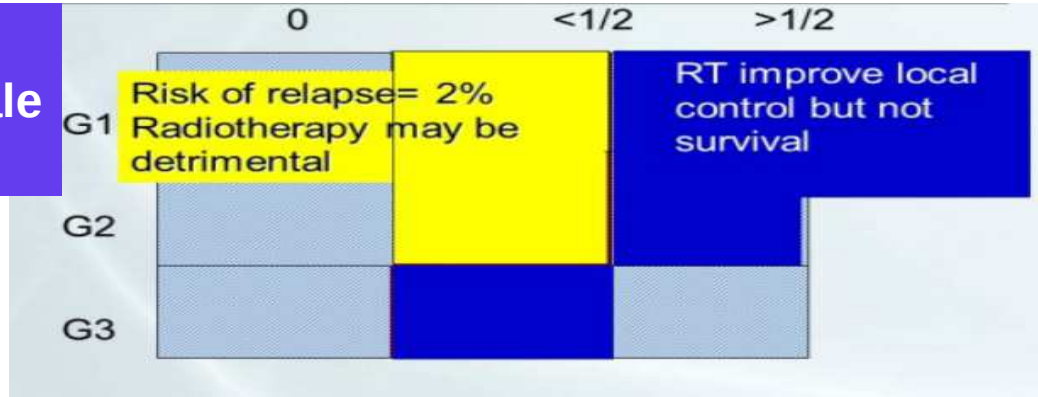
Alti rischi IC G3



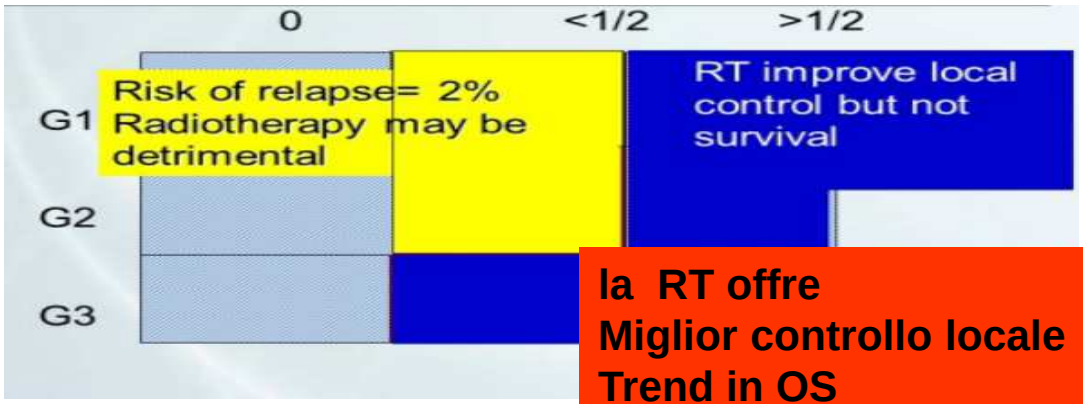
RT: Conclusioni dalla prima metanalisi

Basso Rischio : 2%
NO RT: (<u>AUMENTONO le MORTI</u>

Rischio Intermedio :
RT aumenta solo controllo locale
Nessun beneficio di OS



Alto Rischio:



la RT offre
Miglior controllo locale
Trend in OS

2009:
Sdudio ASTEC

Stadi IIA, tutti i Gradi

Stadi I-II papillari/sierosi / Clear cell

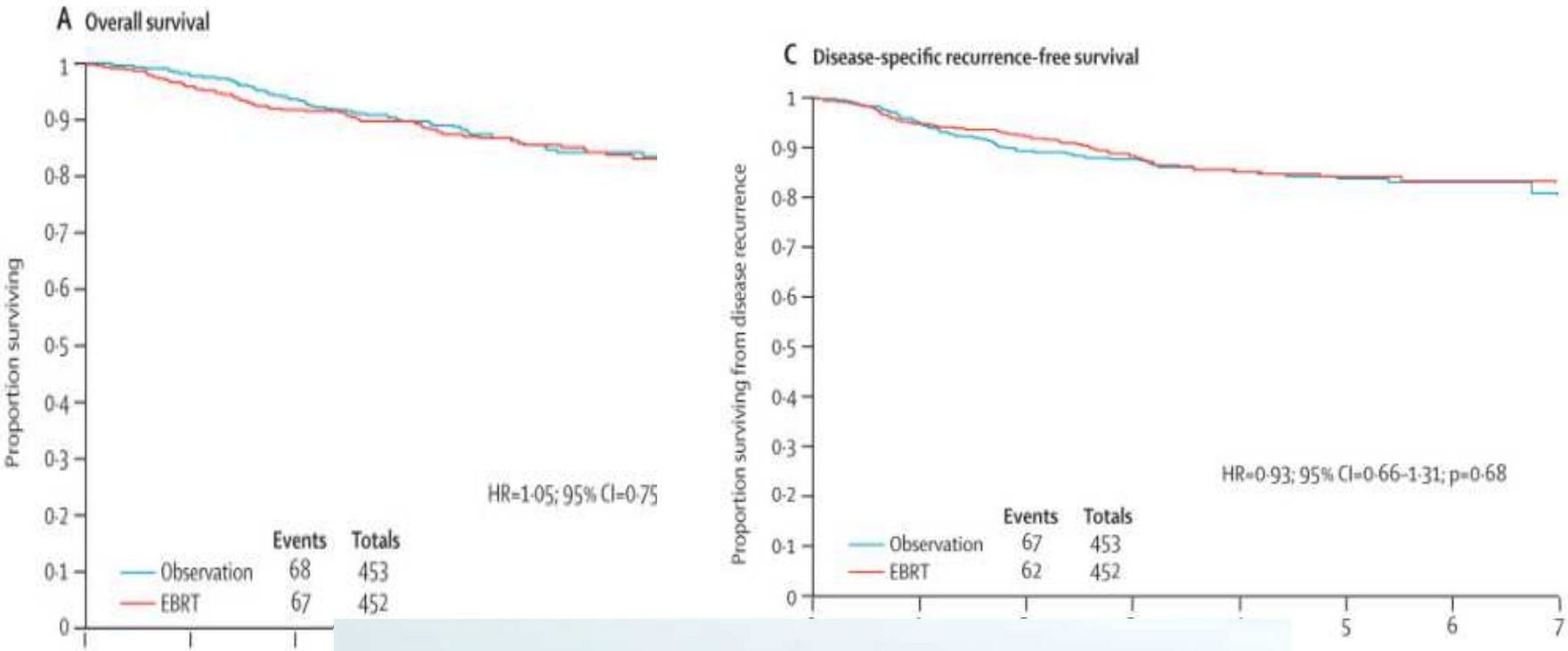
Includeva: **Rischio intermedio e Alto**

Osservazione vs RT esterna

Blake P, et al. *Lancet*. 2009;373(9658):137-146.

Sono cambiate le cose?

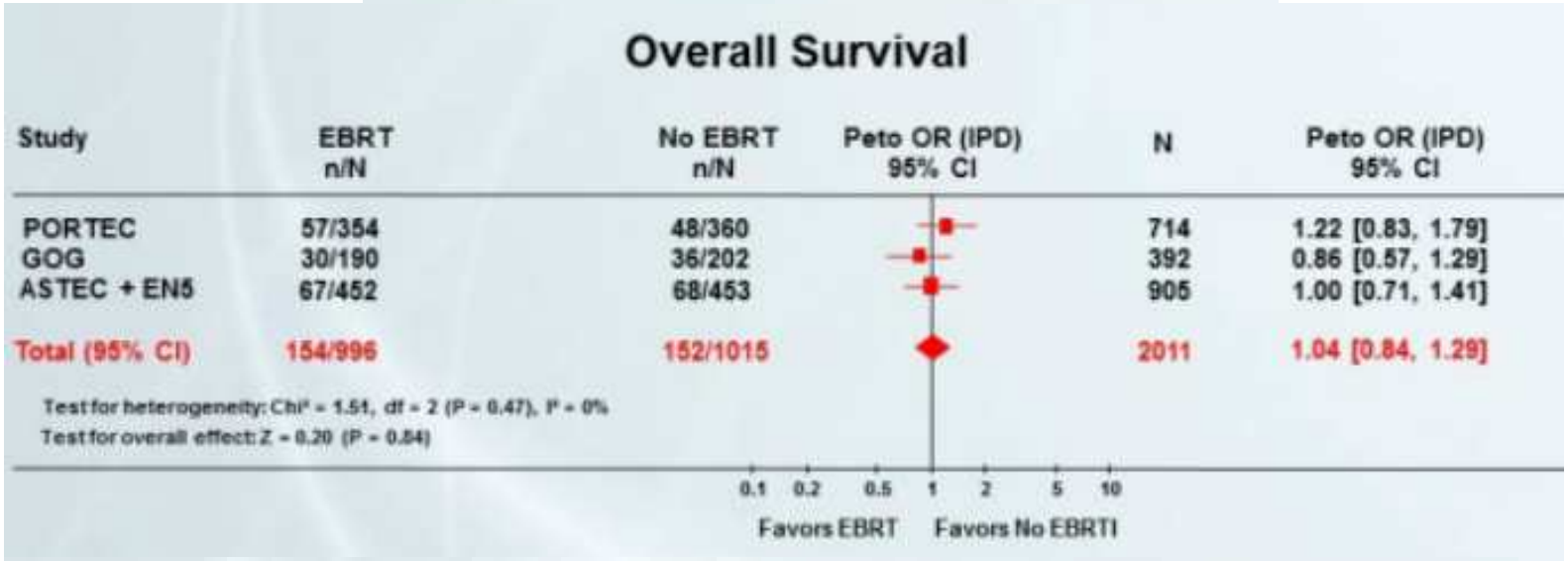
- Pur prendendo in considerazione pazienti a rischio intermedio- ALTO:



Blake P, et al. *Lancet.* 2009;373(9658):137-146.

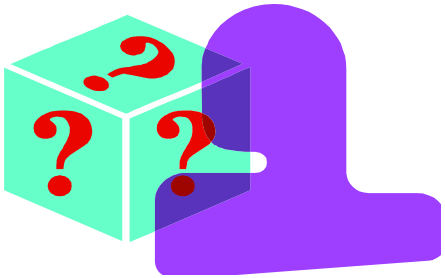
2° metanalisi + Astec

Blake P, et al. *Lancet*. 2009;373(9658):137-146.



0.2% difference in five-year OS (87.8% in EBRT and 88% in no EBRT)
95% CI of difference = -2.0% to 3.0%

LA RT NON SERVE X LA SOPRAVVIVENZA



Nuovo quesito:

Se la RT migliora solo il controllo locale e <u>non impatta sulla OS</u>
Si puo ottenere lo stesso risultato con qualcosa di meno tossico ???

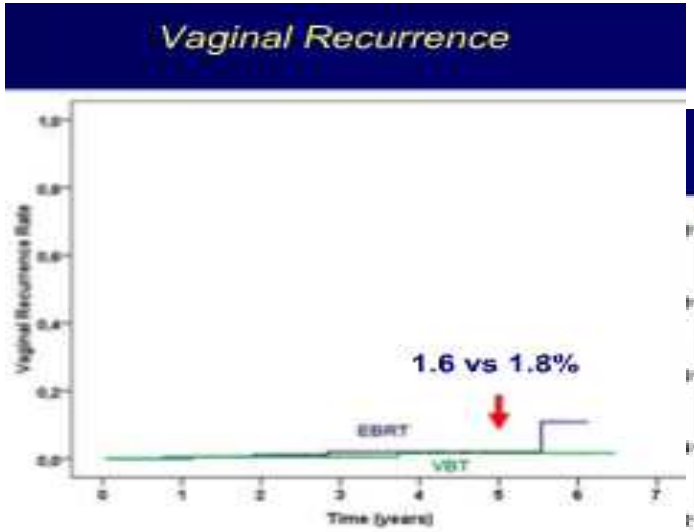
"LESS IS BETTER?"

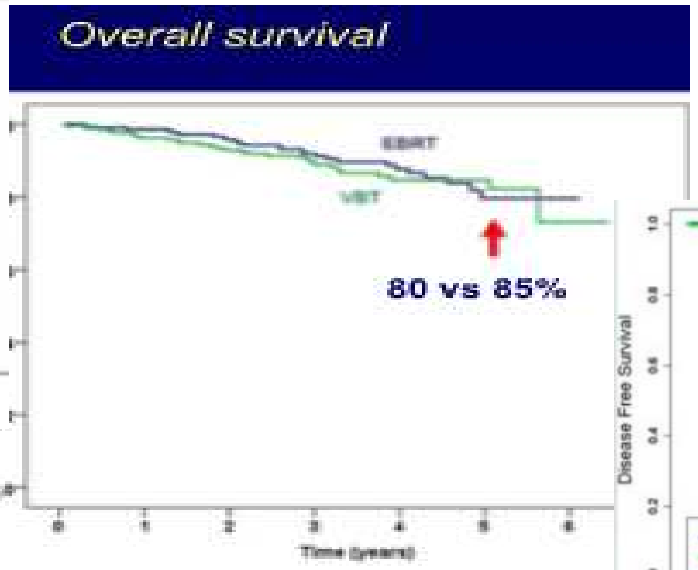
Rischio intermedio- alto

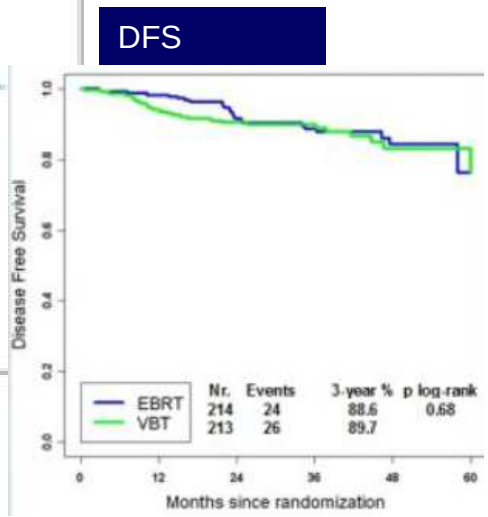
- **PORTEC 2**
- **Sorbe et al**

Portec - 2 trial (2002-2006)

- **Stadio I-IIA endometrioid**
- **HIR**
- **TAH-BSO (no LA)**







Noul et al. Lancet 2010

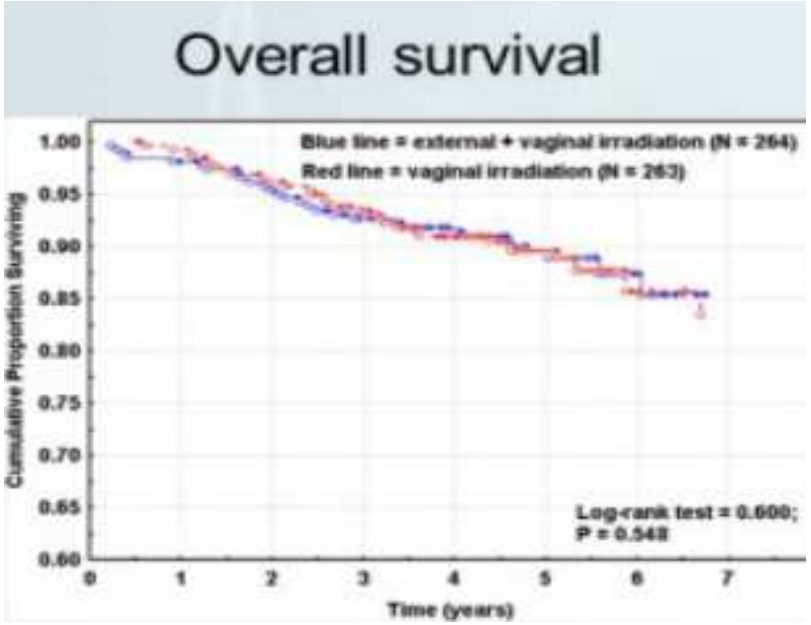
2012 Sorbe et al.

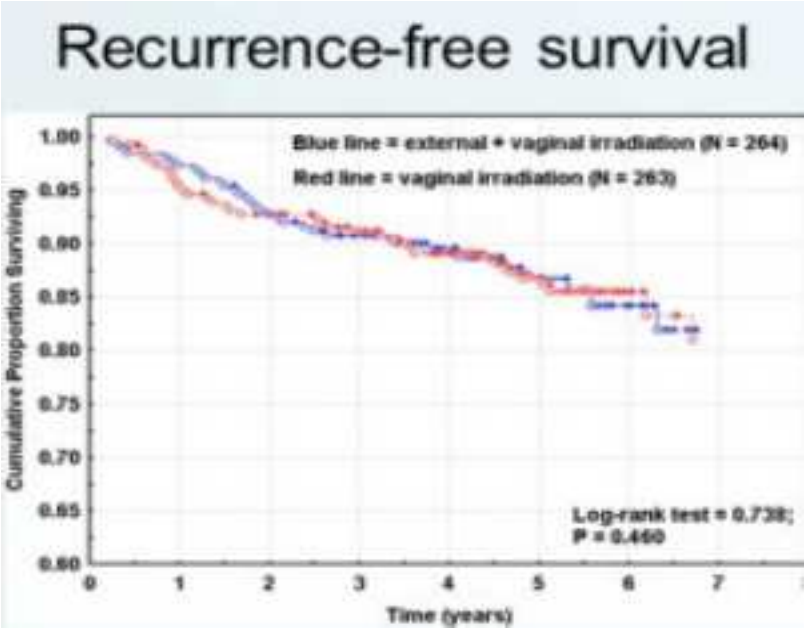
Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 82, No. 3, pp. 1249–1255, 2012

Stesse conclusioni di Portec 2 :

5 anni locoregional relapse 1,5%(EBRT) vs 5% (VBT) P=0.013

DFS e OS sovrapponibili





Lezione 1:

Dopo 2 metanalisi
e 7 studi:

Per Rischio Intermedio-Alto
(IA G3, IB G1-2)

EBRT non serve per OS
BRT è sufficiente per il controllo locale
ed è associata a minor tossicità

3° metanalisi

2012: Metanalisi aggiornata

Include Portec 2

Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer
(Review)

Kong A, Johnson N, Kitchener HC, Lawrie TA

THE COCHRANE COLLABORATION®

This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2012, Issue 4

RT adiuvante in Stadio I - Endometrial Cancer (Cochrane Review 2012)

Morti:

Death from all causes

Population	Relative effect (95% CI)	N. of participants (trials)
Stage I overall	HR 0.99 (0.82 to 1.20)	2628 women (five trials)
Intermediate risk	HR 1.05 (0.85 to 1.31)	2560 women (five trials)
High risk	HR 0.91 (0.60 to 1.39)	334 women (two trials)

ND

Endometrial carcinoma –related death Including treatment related death

Population	Relative effect (95% CI)	N. of participants (trials)
Stage I overall	HR 0.96 (0.72 to 1.28)	2965 women (five trials)
Low risk	RR 2.64 (1.05 to 6.66)	717 women (two trials)
Intermediate risk	HR 1.03 (0.70 to 1.51)	2560 women (five trials)
High risk	HR 0.84 (0.51 to 1.40)	334 women (two trials)

Tossicità da EBRT

Outcome	Relative effect (95% CI)	N. of participants (trials)
Locoregional recurrence	HR 0.36 (0.25 to 0.52)	2965 women (five trials)
Severe acute toxicity	RR 4.68 (1.35 to 16.16)	1328 women (two trials)
Severe late toxicity	RR 2.58 (1.61 to 4.11)	3501 women (six trials)

(secondi tumori connessi alla RT eseguita in giovane età)

STOP a Trattamenti RT inutili e dannosi:

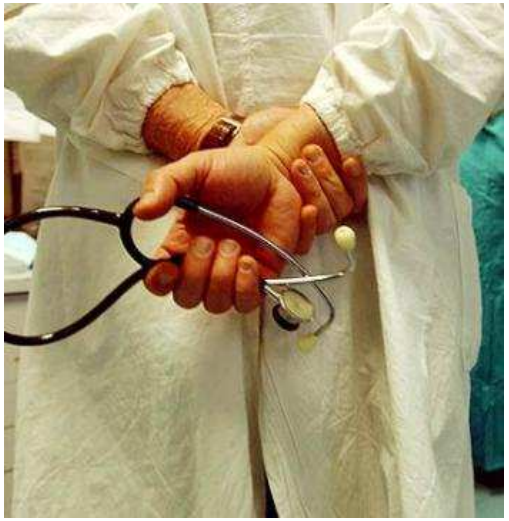
Nel 2012 Lezione n 3 :

- 85% EBRT

Tumori a basso rischio: Solo TAH-BSO

Tumori a rischio intermedio: BRT vaginale

… Alto Rischio???



- **E’ tempo di affrontare il cambiamento**

PORTEC 1

Gruppo Alto Rischio non erano incluse

Tutte Registrate :

Tutte hanno fatto EBRT al di fuori dello studio

NONOSTANTE LA RT:

31% distant relapse rate

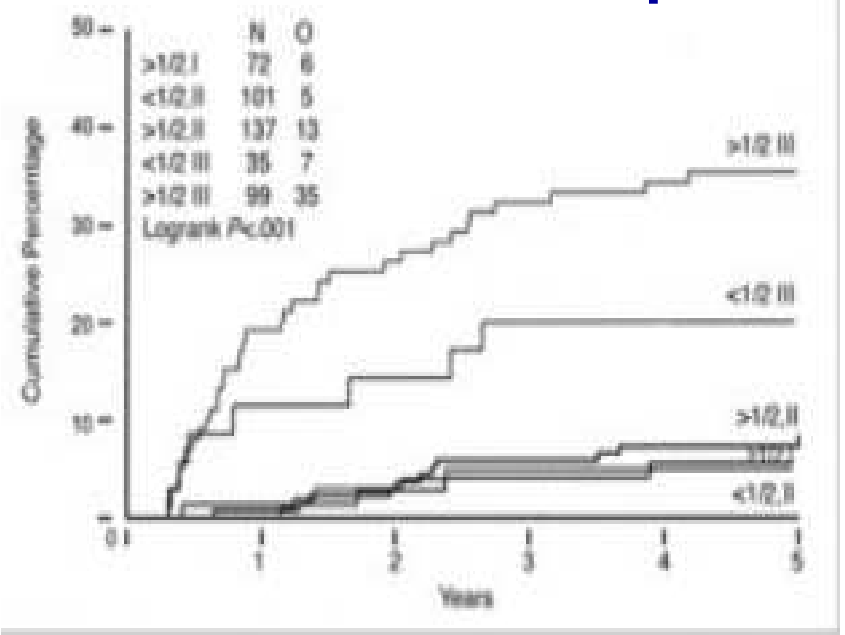


Fig 3. Probability of relapse according to prognostic group (grade and myometrial invasion combined). N, number; O, observed.

58% death rate

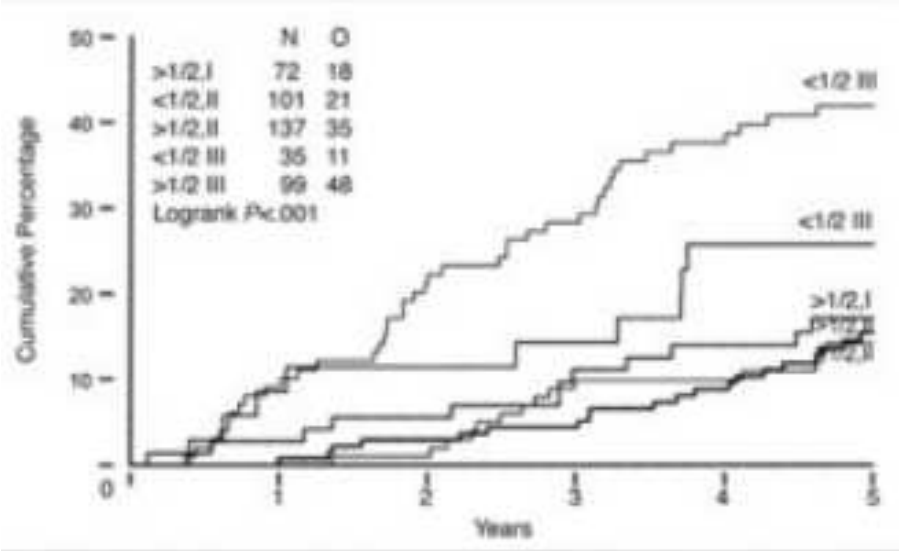
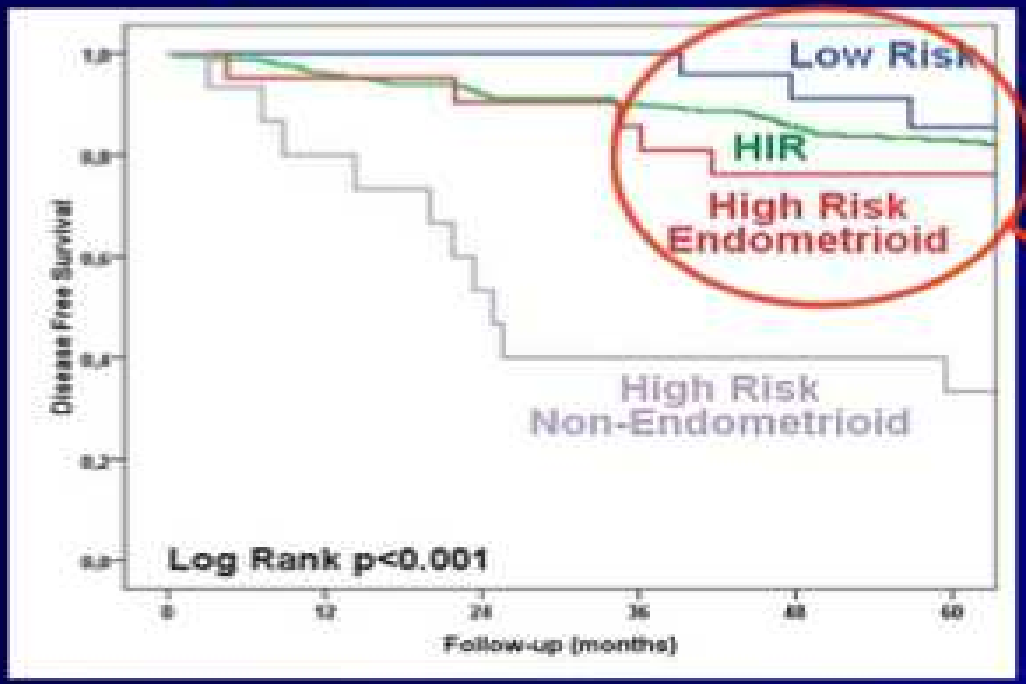


Fig 1. Probability of death (all causes) according to grade and myometrial invasion. N, number; O, observed.

ALTO RISCHIO ???

Disease Free Survival



- *Molecular genetic risk profile?*
- *Further refinement of current risk based treatment selection?*

PORTEC 2

Nout, Bosse, Smit et al, ESGO 2011

LUMC

RUOLO DELLA CHEMIOTERAPIA

Nelle Pazienti realmente ad alto rischio (15%)

- **Chemio al posto della Radioterapia**
- **Chemio in aggiunta a RT**

Evidenze sui trattamenti

- Chemio vs RT
- (Chemio + RT) vs …….

2006: Paradigma di chemio-sensibilità per EC

- **Randal JCO 2006 :**
- studio di fase III di confronto fra WAI vs Doxo + CDDP nella malattia avanzata

- (gruppo eterogeneo)
- G1,2,3
- 20% sierosi
- Stadi (FIGO 1988)
- IIIa,b,c e IV

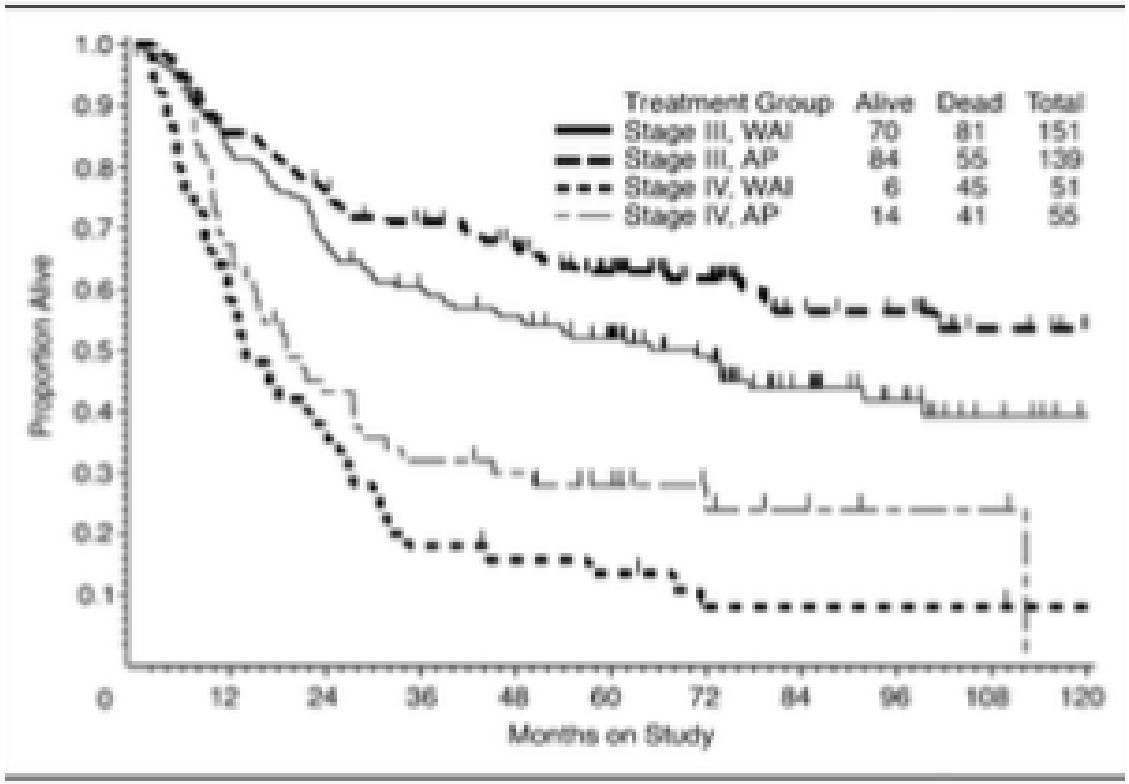


Fig 4. Survival by treatment and stage

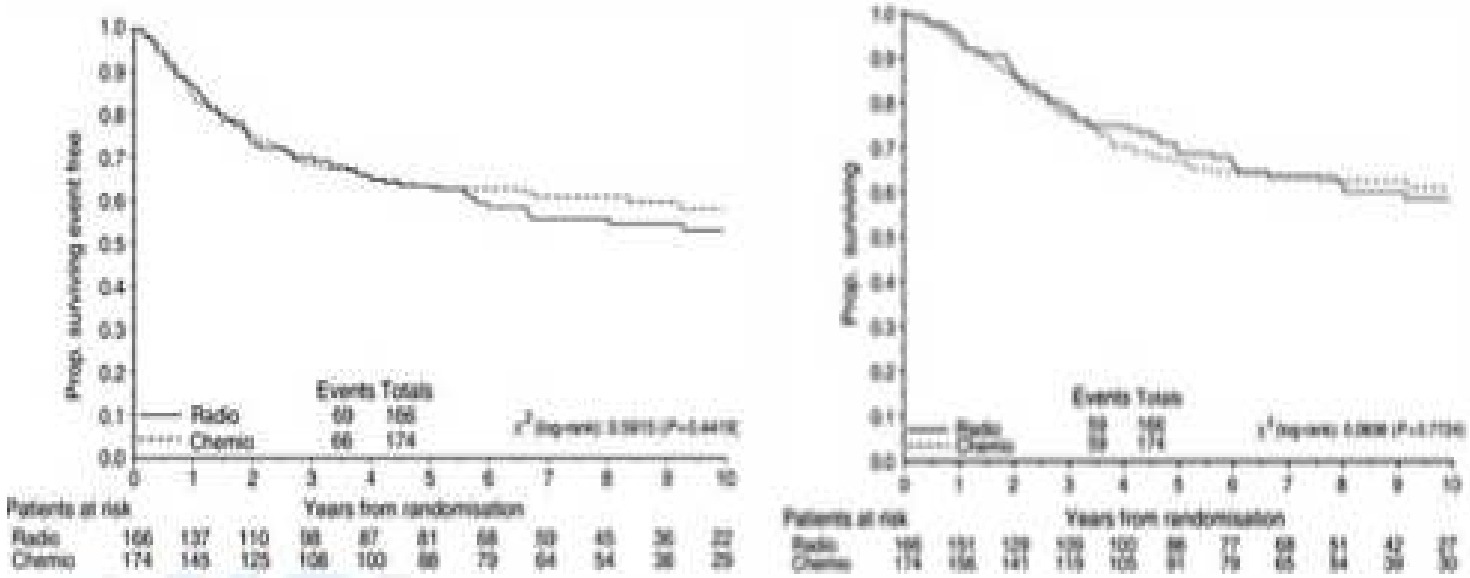
EC è una malattia Chemiosensibile

Chemio : AP

Adjuvant chemotherapy (CAP) vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial.

Maggi et al., Br J Ca 2006

stage IcG3, IIG3 with myometrial invasion >50%, and III (high-risk) E-only

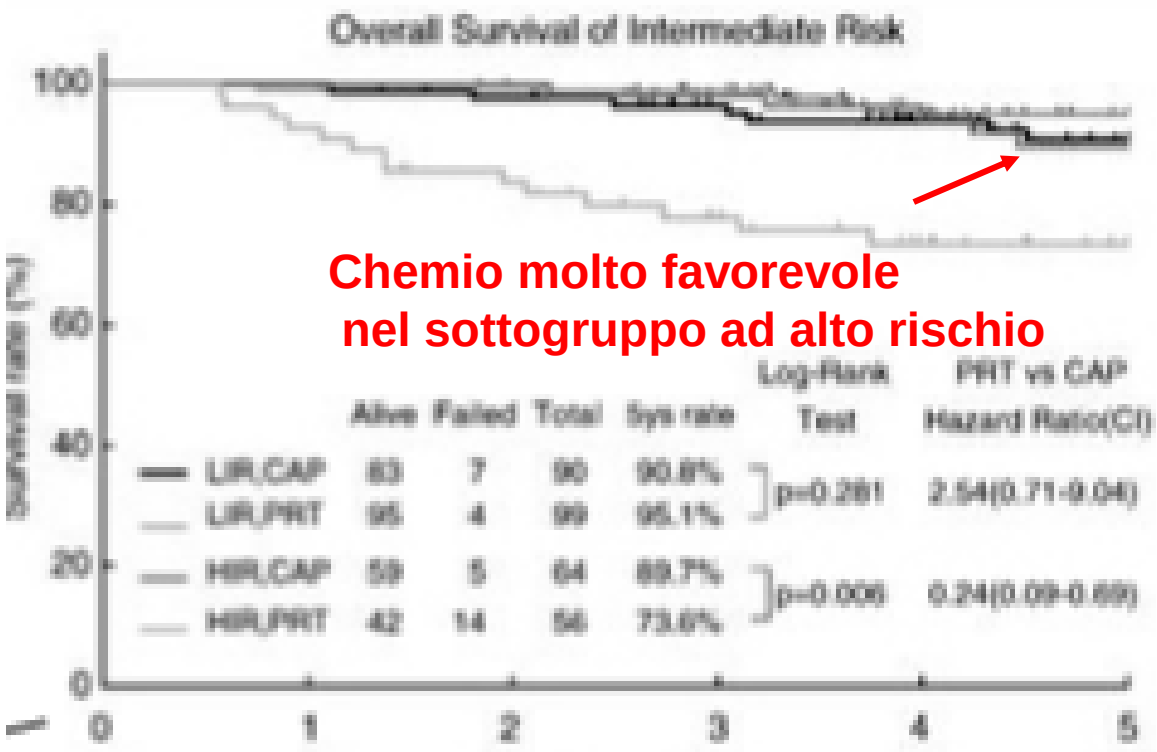


- ✓**Studio negativo:**
- ✓**Chemio : CAP**
- ✓**CHEMIO NON INFERIORE A RT**

Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: A Japanese Gynecologic Oncology Group study

(Susumu et aL, Gynecol Oncol 2008)

- Confronto fra CAP vs RT
- 475 pz



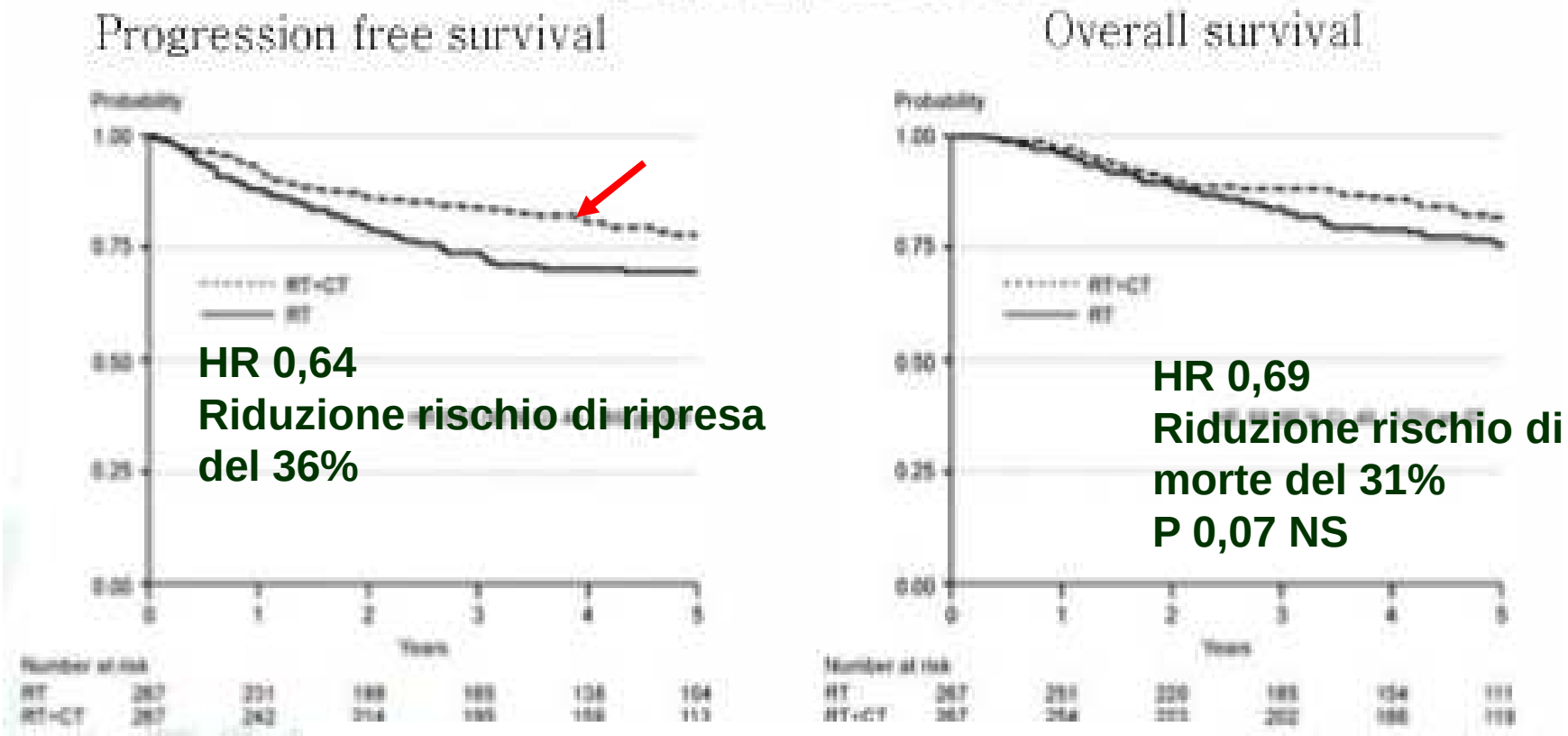
Sotto gruppo

Rischio Alto- interm

- Stadio IC >70
- Endometriod G3
- Stadio II o IIIA

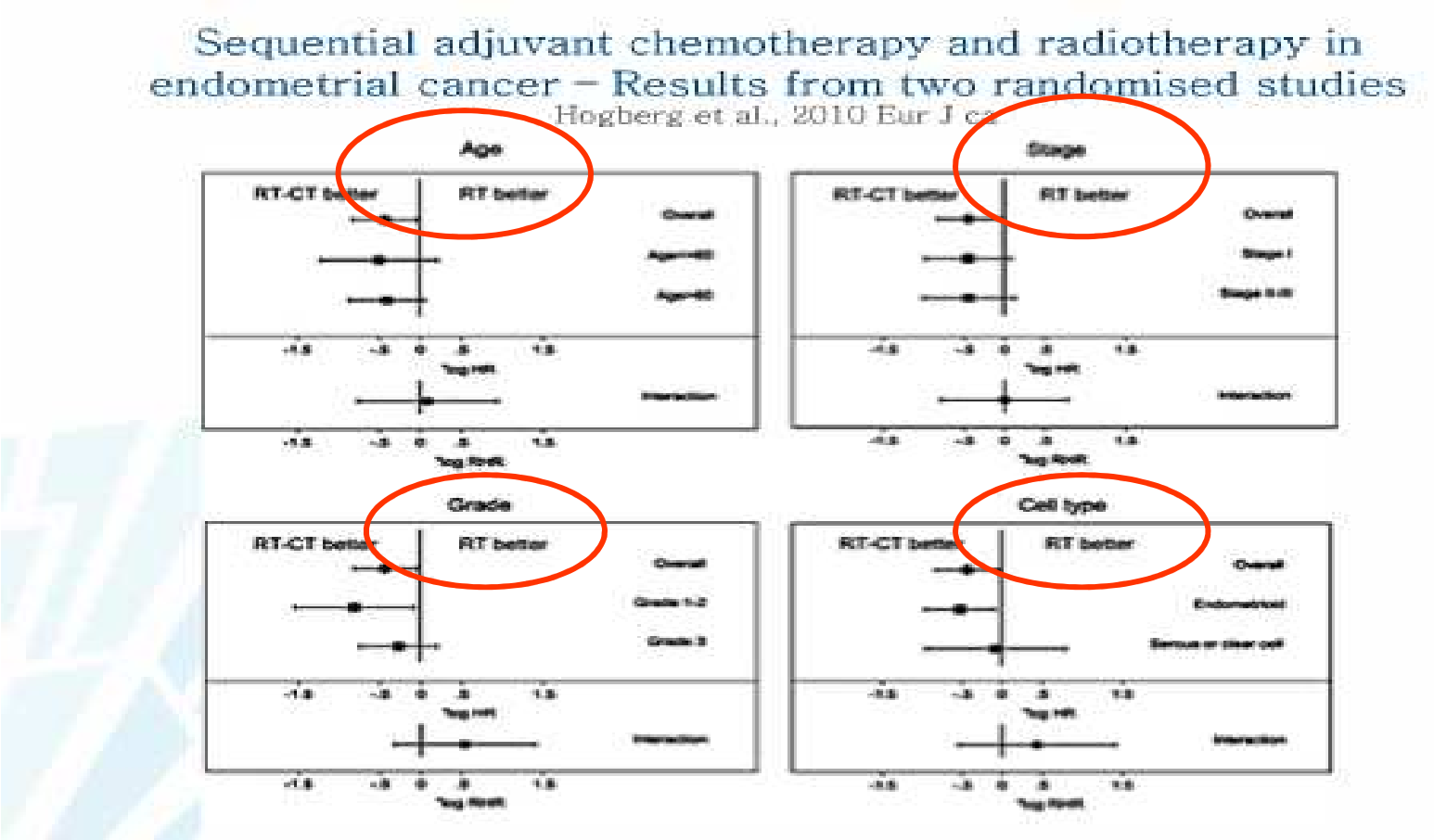
Sequential adjuvant chemotherapy and radiotherapy in endometrial cancer – Results from two randomised studies

NSGO-EORTC (HR-EC) Hogberg et al., 2010 Eur J ca



Aggiunta di CHEMIO alla RT :
Migliora PFS in paz operate R0 alto rischio

HOGBERG : CHI ha Beneficio dalla Chemio ?



Non Identificati sottogruppi a maggior sensibilita' (ETA', Stadio, Grado, istotipo)

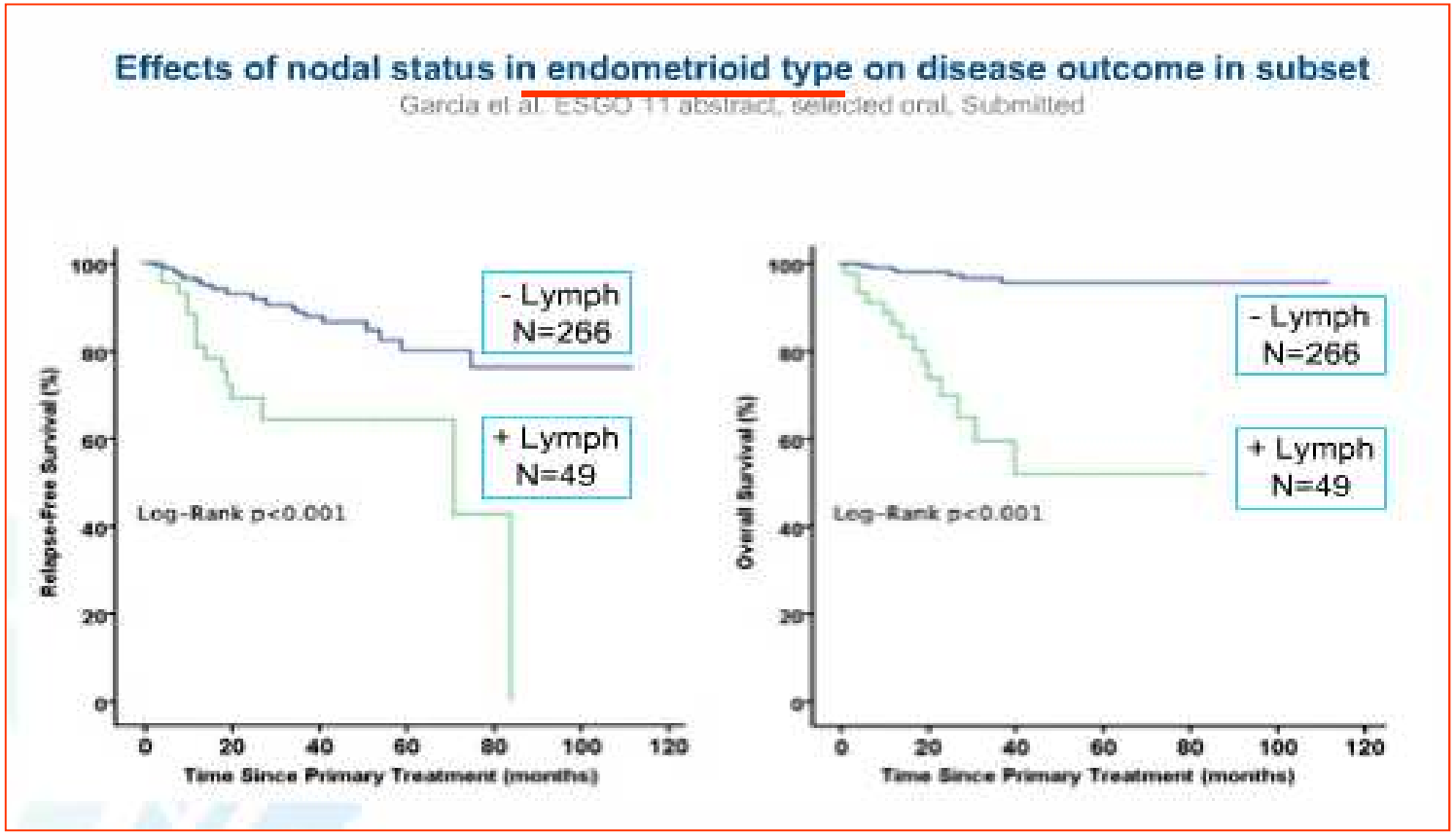
Studio HOGBERG et al (CHEMIO + RT)

Raccomandazione di tipo C
Livello di evidenza II
(Chemio sia prima che dopo RT
o come parte di regime sandwich)

- Alcuni limiti
- FIGO 1988 stadi I,II, IIIA-C
- Stato linfonodale non influenzava le modalità di trattamento
- G1,2,3
- Con o senza linfadenectomia
- Buon PS

- **Aggiunge:**
- Conferma di chemiosensibilità di EC (regimi diversi AP TC CAP)
- Efficace sia per istotipi endometrioidi che sierosi
- Necessità di comprendere quali pz beneficiano di più da “CH+RT”

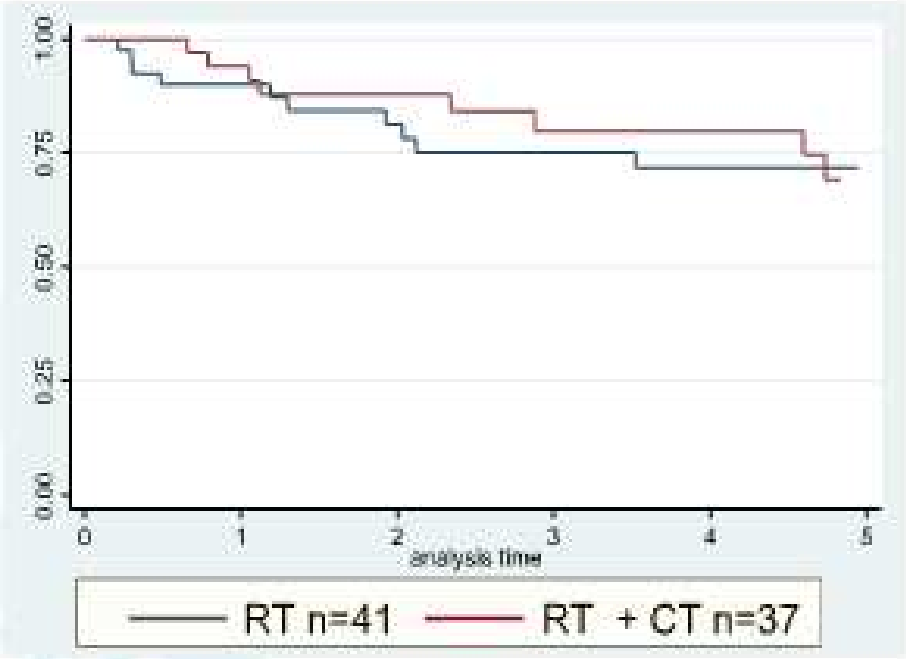
Esempio : stato linfonodale come importante fattore prognostico:



Gli studi futuri dovranno tener conto di fattore (N) nella scelta del trattamento

Sottogruppo: T Sierosi e Clear Cell

NSGO EC-9501/EORTC-55991: subanalysis serous type

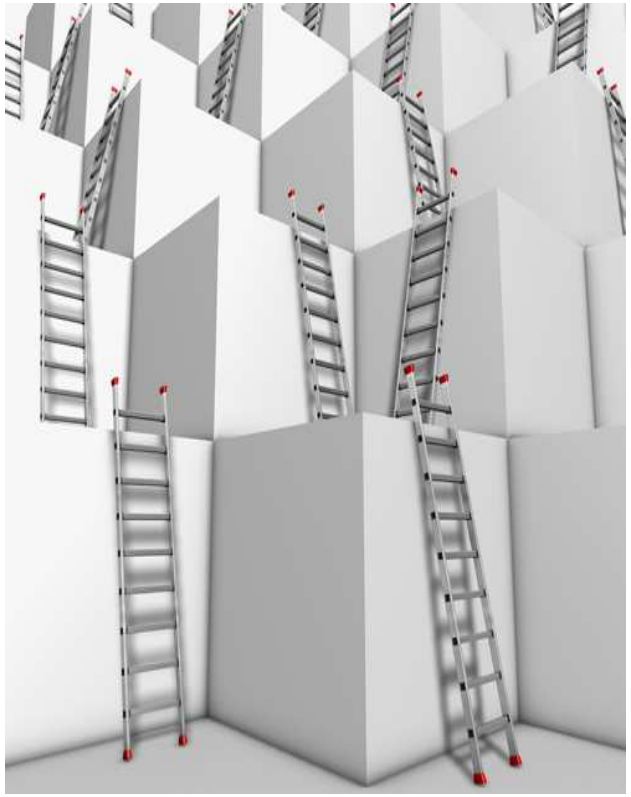


NO DIFF

Progression-free survival depending on randomization for serous and clear cell carcinomas: deaths from intercurrent causes censored

Thomas Hogberg, NSGO

Considerazioni per studi futuri



- stato linfonodale
- Istotipo sieroso
  - 10% di EC
  - 39% di morti per EC
  - 46% si presenta in stadio II-IV

Beneficio della chemio adiuvante in istotipi Sierosi e CC

- Evidenze PRO

Evidenze Contro

- **Studi retrospettivi osservazionali**
- HUL et al: Gynecol Oncol 2003
- Kelli et al: Gynecol Oncol 2005
- Dietrich et al: Gynecol Oncol 2005
- Fader et al: Cancer 2009

- **Sottogruppi in studi randomizzati**:
- Randall et al JCO 2006
- Hogberg et al Eur J Ca 2010

Randall: Il beneficio della chemio è Superiore in **istotipo endometrioide** che sieroso

Hogberg: ND fra RT e CH+RT nei sierosi (?)

Tipo di chemioterapia

- Doxo + Cisplatino :
- considerato trattamento standard

	n	RR		OS (mts)	
		Doxo	Doxo-cis	Doxo	Doxo-cis
Aapro, Ann Oncol, 2003	177	15 (17%) (8 CR, 7 PR)	39 (43%) (13 CR, 26 PR)	7	9
Thigpen, JCO, 2004	281	38 (25%) (12 CR, 26 PR)	55 (42%) (25 CR, 30 PR)	9.0	9.2

Aggiunta dei Taxani nel regime TAP

AP vs. TAP + filgrastim

	AP	TAP	P-value
Obj RR (%)	34	57	<0.01
PFS (mts)	5.3	8.3	<0.01
OS (mts)	12.3	15.3	<0.037
Neuropathy gr 2 (%)	4	27	
Neuropathy gr 3 (%)	1	12	
Treatment related death	0	5	

Fleming JCO 2004: 22: 2159-66

Cisplatino /doxorubicin o Carbo /Taxolo:

- Studi di fase II
- Non esistono studi randomizzati di confronto diretto
- RR maggiore per Carbo /Paclitaxel

Cis/ Doxo (RR: 57%)

Cis/doxo					
Thigpen	101	A + R	21	23	44
Deppe	3	A		100	100
	8	R		50	50
Barreu	30	A + R	20	40	60
Pusmanier	30	A	50	42	92
Selzer	9		11	22	33
Tropé	20	R	10	50	60
Fleming	100	A + R	15	25	40
Angro	47	A + R			57

Carbo / Paclitax (RR: 70%)

			CR	PR	RR
Carbo/pacli					
Price	8	A + R		63	63
Nakamura	11	A + R	45	27	72
Hoskins	9	A	22	56	78
	18	R	6	50	56
Trudeau	8	R	1	63	75
Dimopoulos	24	A + R	29	38	67

Chemio
adiuvante
No Chemio
adiuvante

Evidenze a favore di chemioterapia nel gruppo ad alto rischio

Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5;(10):CD003175.

Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy (Review)

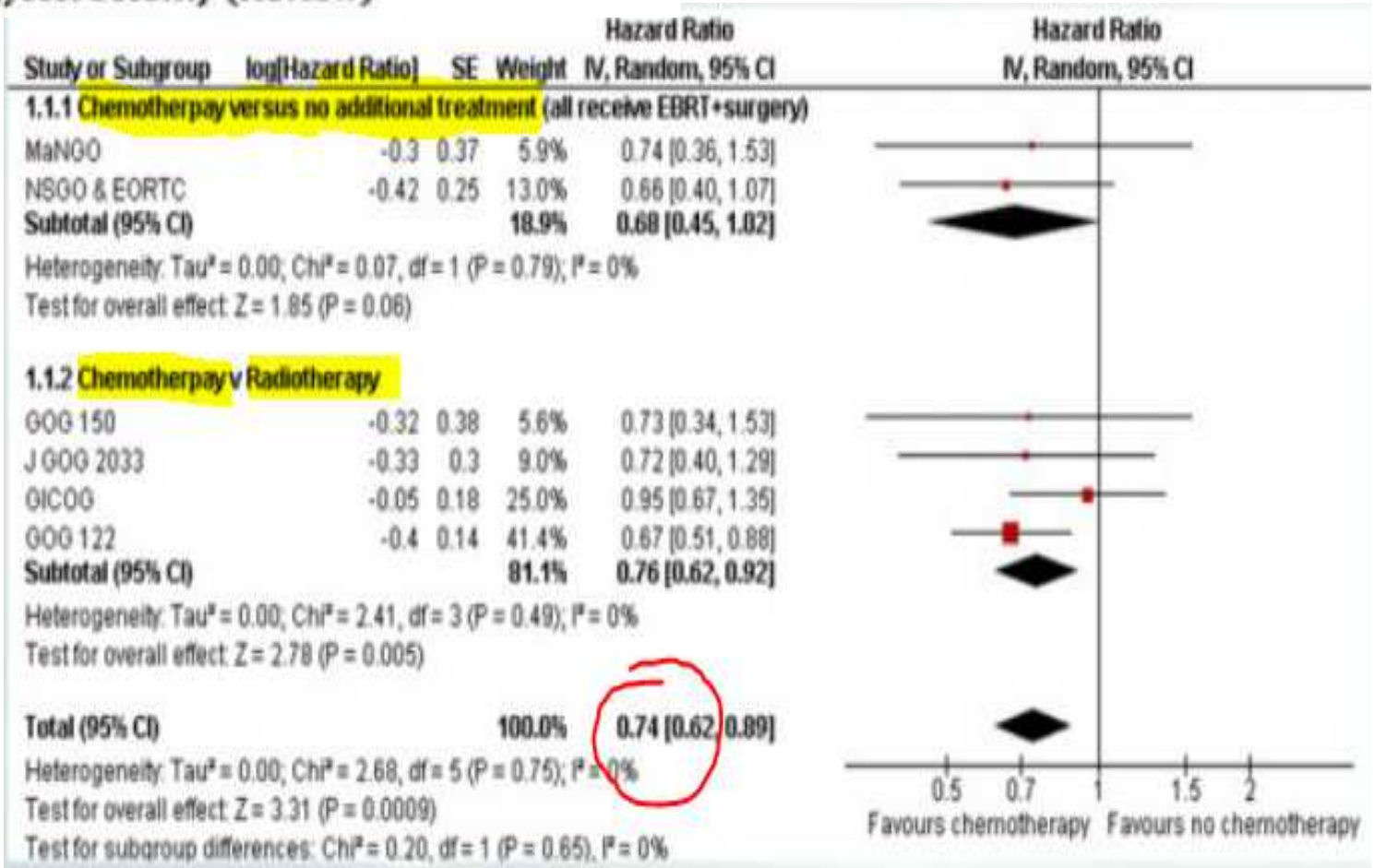
Adjuvant chemotherapy for endometrial cancer after hysterectomy (Review)

Johnson N, Bryant A, Miles T, Hogberg T, Cornes P

THE COCHRANE COLLABORATION®

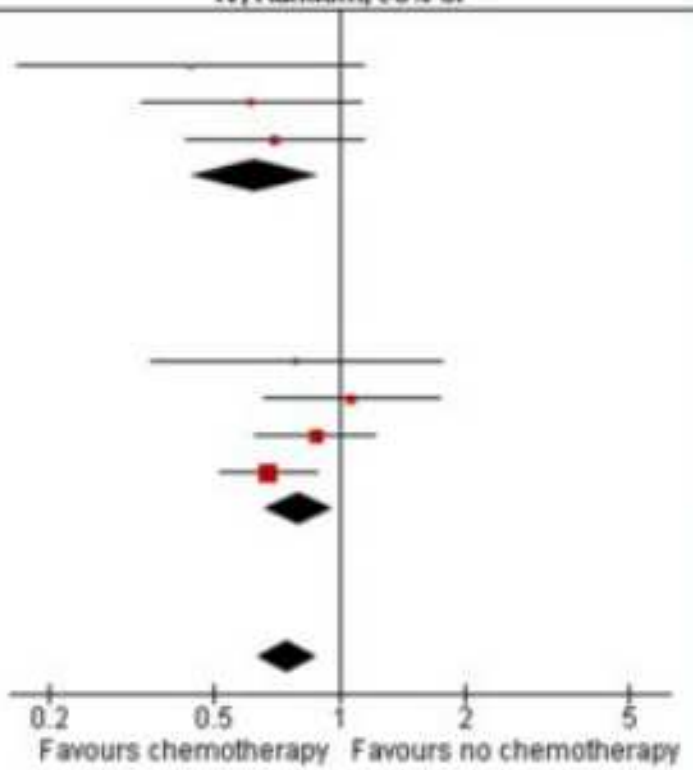
2011

Sopravvivenza



PFS:

Study or Subgroup	log[Hazard Ratio]	SE	Weight	Hazard Ratio IV, Random, 95% CI
1.2.1 Chemotherpay versus no additional treatment (all receive EBRT+surgery)				
EORTC 55991	-0.82	0.49	3.0%	0.44 [0.17, 1.15]
MaNGO	-0.49	0.31	7.5%	0.61 [0.33, 1.12]
NSGO	-0.36	0.25	11.6%	0.70 [0.43, 1.14]
Subtotal (95% CI)			**22.1%**	**0.63 [0.44, 0.89]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.71, df = 2 (P = 0.70); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 2.58 (P = 0.010)				
1.2.2 Chemotherpay v Radiotherapy				
GOG 150	-0.24	0.41	4.3%	0.79 [0.35, 1.76]
J GOG 2033	0.068	0.25	11.6%	1.07 [0.66, 1.75]
GICOG	-0.13	0.17	25.0%	0.88 [0.63, 1.23]
GOG 122	-0.39	0.14	36.9%	0.68 [0.51, 0.89]
Subtotal (95% CI)			**77.9%**	**0.80 [0.66, 0.97]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 3.07, df = 3 (P = 0.38); I² = 2%				
Test for overall effect: Z = 2.32 (P = 0.02)				
Total (95% CI)			**100.0%**	**0.75 [0.64, 0.89]**
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 5.12, df = 6 (P = 0.53); I² = 0%				
Test for overall effect: Z = 3.32 (P = 0.0009)				
Test for subgroup differences: Chi² = 1.35, df = 1 (P = 0.25), I² = 25.9%				



Cochrane Database Syst Rev. 2011 Oct 5;(10):CD003175.

Perché la chemio funziona?

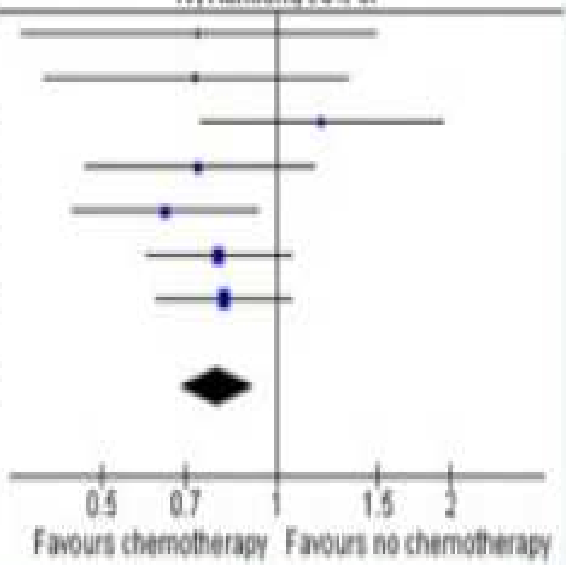
- Riduce il rischio di metastasi a distanza
- ha impatto sulla sopravvivenza

- La RT che riduce le recidive locali non ha impatto sulla sopravvivenza

Sviluppo di una prima metastasi fuori dalla pelvi

Study or Subgroup	Chemotherapy Events	Chemotherapy Total	No chemothepaphy Events	No chemothepaphy Total	Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
Kuoppala 2008	12	84	14	72	4.3%	0.73 [0.36, 1.49]
GOG 34	15	92	20	89	5.9%	0.73 [0.40, 1.33]
J GOG 2033	31	192	26	193	9.2%	1.20 [0.74, 1.94]
GICOG	27	174	35	168	10.3%	0.74 [0.47, 1.16]
NSGO, MaNGO and EORTC	38	267	59	267	15.5%	0.64 [0.44, 0.93]
GOG 150	43	101	56	105	25.6%	0.80 [0.60, 1.07]
GOG 122	61	194	78	202	29.1%	0.81 [0.62, 1.07]
Total (95% CI)		**1104**		**1094**	**100.0%**	**0.79 [0.68, 0.92]**
Total events	227		288			

Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 4.31, df = 6 (P = 0.64); I² = 0%
Test for overall effect: Z = 3.13 (P = 0.002)

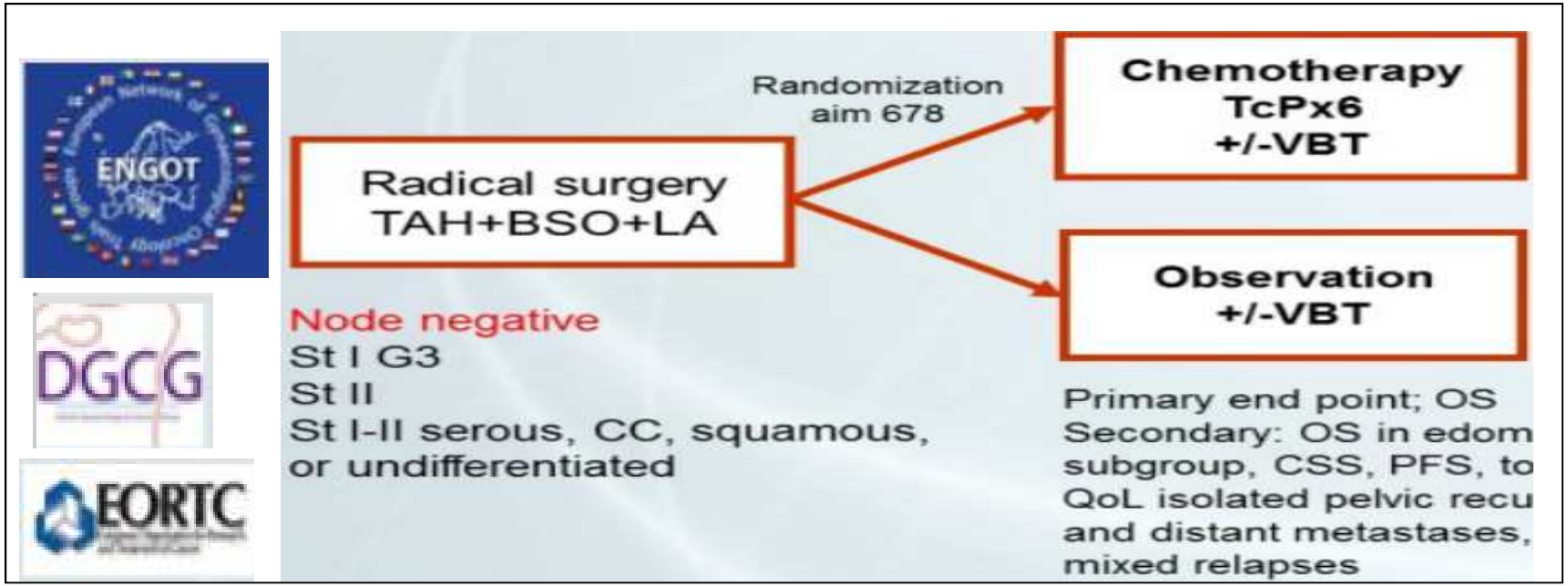


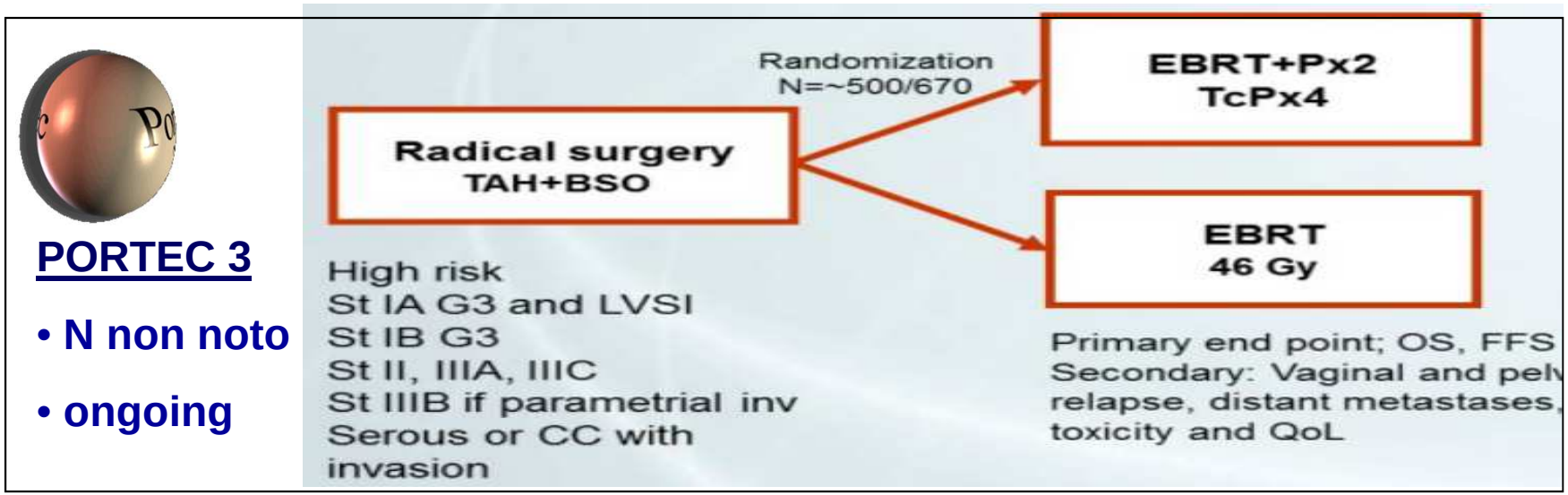
- **La CHEMIO riduce Rischio di metastasi a distanza (21%)**
- **Ha impatto sulla prognosi**

Chemioterapia

- La Chemio in combinazione alla RT sembra al momento il trattamento più promettente
- Trattamenti multimodali sono più tossici
- Non è noto cosa la RT aggiunga alla Chemio

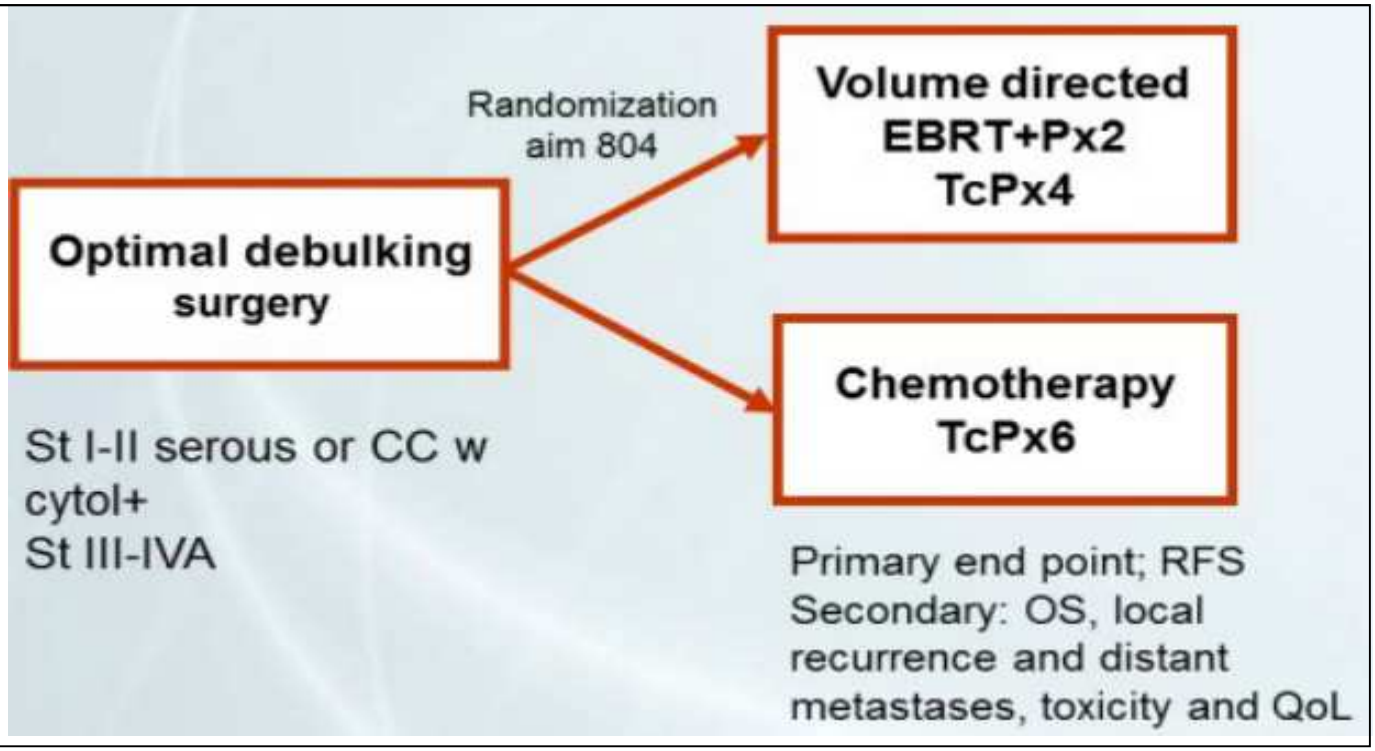
Dove stiamo andando ?


ENGOT
DGCG
EORTC
Randomization
aim 678
Radical surgery
TAH+BSO+LA
Chemotherapy
TcPx6
+/-VBT
Observation
+/-VBT
Node negative
St I G3
St II
St I-II serous, CC, squamous,
or undifferentiated
Primary end point; OS
Secondary: OS in edom
subgroup, CSS, PFS, to
QoL isolated pelvic recu
and distant metastases,
mixed relapses


PORTEC 3
• N non noto
• ongoing
Randomization
N=~500/670
Radical surgery
TAH+BSO
EBRT+Px2
TcPx4
EBRT
46 Gy
High risk
St IA G3 and LVSI
St IB G3
St II, IIIA, IIIC
St IIIB if parametrial inv
Serous or CC with
invasion
Primary end point; OS, FFS
Secondary: Vaginal and pelv
relapse, distant metastases,
toxicity and QoL

GOG 258

ongoing



GOG 258: Braccio di riferimento è la Chemio (vs CH+RT)

Portec 3: Braccio di riferimento è la RT (vs CH+RT)

ENGOT : Braccio di riferimento è la Osservazione (+/- VBRT) (vs CH (+/-VBRT))

Radio-Chemioterapia…
Chemio da sola…

- Basso Rischio : No RT, No CT
- Rischio Intermedio: No EBRT, NO CT,

  possibile solo VBRT per il controllo locale,

  non per la sopravvivenza

- **Alto Rischio**: **(RT non è sufficiente)**

  Pazienti non stadiate: **RT+CT >RT?**

  Pazienti ben stadiate:

  CT da sola > osservazione?

Neoplasie ad alto rischio: trattamenti adiuvanti in evoluzione. Qual è lo standard?

NON abbiamo ancora uno Standard di riferimento

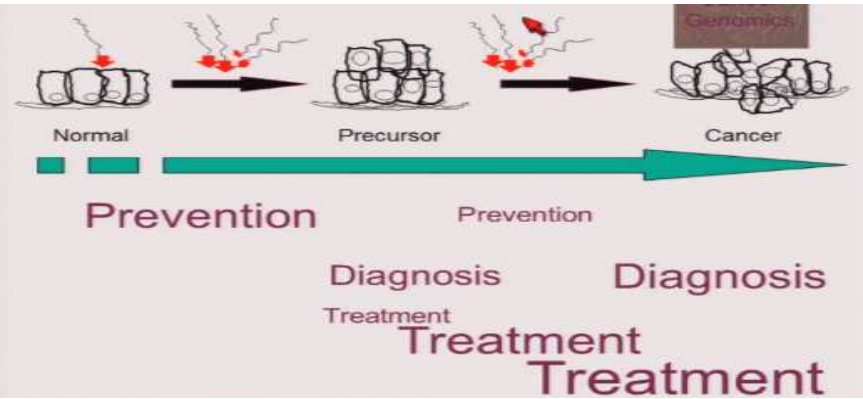
SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA

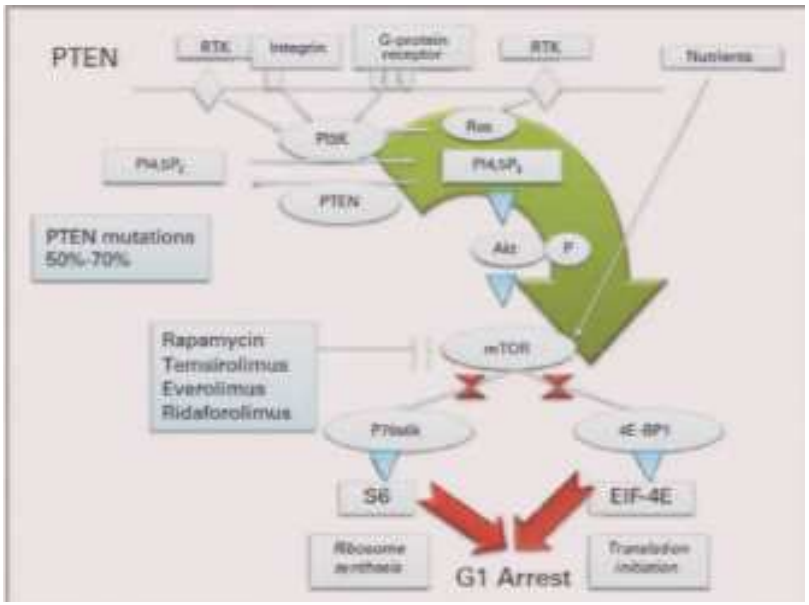
	storico	2013	futuro
Basso Rischio ▪No invasione ▪G1,2, < 50% invasione	VBT o EBRT	**No RT**	
Basso intermedio eta< 60 e ▪G1,2 > = 50% ▪G3, <50%, LVI-	EBRT	**No RT**	
Intermedio-Alto Eta> 60 e ▪G1,2 > = 50% ▪G3, <50%, LVI-	EBRT	VBT	VBT /no RT +/- breve ciclo di CH
Alto Rischio ▪G3 < 50% LVI+ ▪G3 >50% ▪Stage II ▪Stage III ▪Sierosi con invasione	EBRT +/- VBT	EBRT (?) +/- VBT **+ CH**	EBRT/VBT e/o **CHEMIO**

Endometrial Cancer Genomics

Implicazioni e Applicazioni

- ❑Diagnostico
- ❑Prognostico
- ❑Terapie Target
- ❑Preventivo





Al momento studi di fase II
con inibitori di mTOR
(Ridaforolimus): NON risultati RR

ALTRI PATWAYS ….
Nuovi Molecular target ……

grazie !