

NEOPLASIE EPITELIALI, NEVI E MELANOMA



NEVO

- NEVI MELANOCITICI
- NEVI EPIDERMICI
- NEVI DERMICI E SOTTOCUTANEI

MEVI MELANOCITICI

- LENTIGGINE
- N.MELANOCITICO ACQUISITO PIANO
- N.DI MIESCHER
- N.DI UNNA
- N.MELANOCITICO CONGENITO
- N.DI SPITZ REED
- MACCHIA MONGOLICA
- N.DI OTA - ITO
- N.BLU

NEVO MELANOCITICO ACQUISITO PIANO

- NEVO MELANOCITICO ACQUISITO PIANO
- Più frequente razza caucasica.
Tronco arti
- Diam.<6 mm n.m.p.
comune
- Diam >6 mm n.m.p.
atipico
- Adolescenza
- Isolato o più elementi (15-30)
diam da pochi mm a 1 CM
- Regredisce con l'età I^o
II^o decade
- Istologia : nidi o singoli
melanociti nell'
epidermide o epid.e
derma.

Nevo displastico o di Clark

- Razza bianca
- Insorgono nella tarda infanzia e non regrediscono tutti in tarda età.
- Uno o molti
- Tronco e arti
- Diam.>6 mm
- Margine indistinto, irregolare, colore bruno, marrone rossiccio rosa.
- Istologia: melanociti atipici più grandi che formano nidi.
- Si trovano in quasi tutti i pazienti con melanoma familiare e nel 30-40% dei mm non familiari.
- Asportazione dei nevi che si modificano.









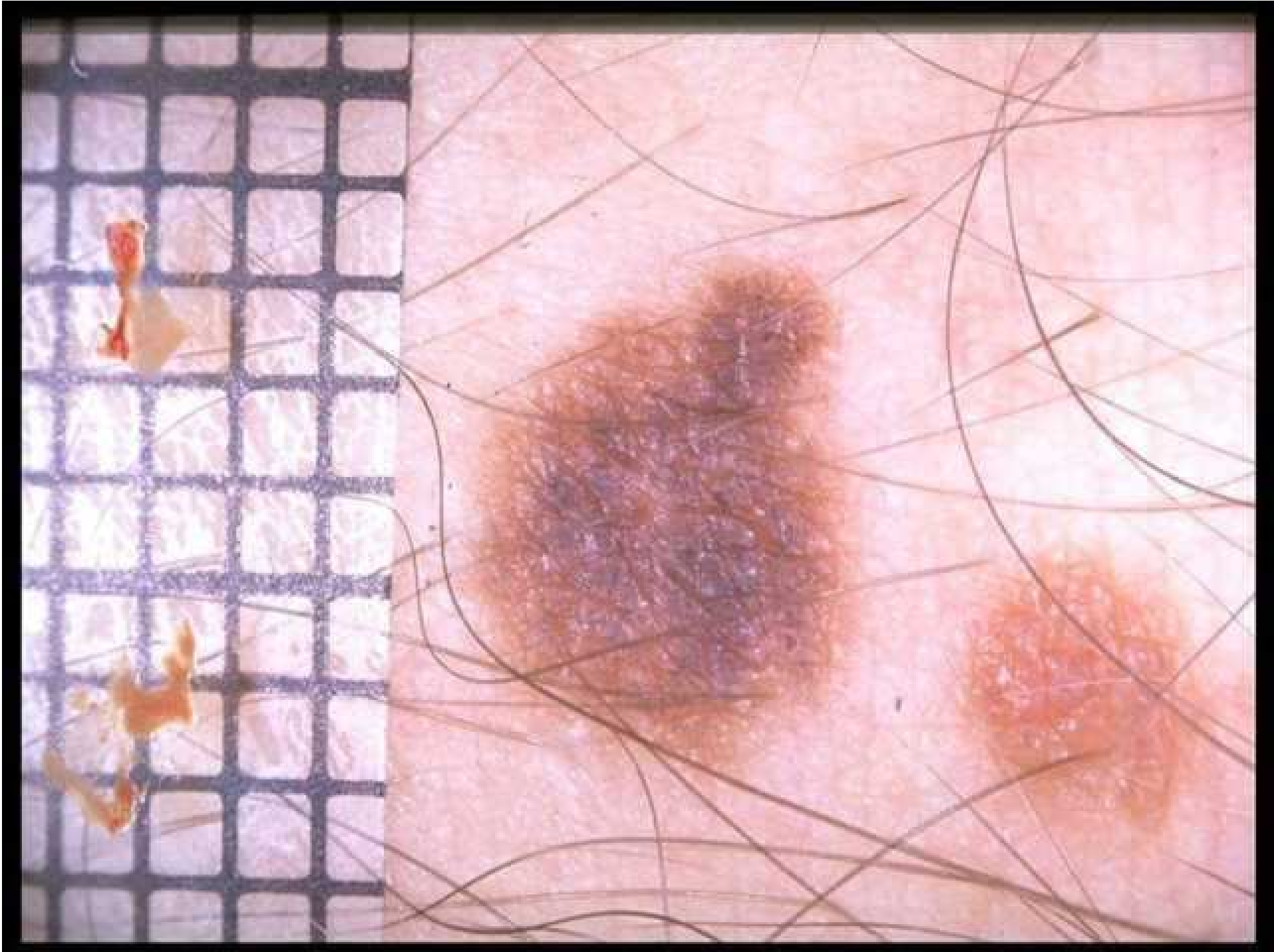
(c) University Erlangen,
Department of Dermatology
Phone: (+49) 91 31 - 85 - 2727













Nevo di Miescher

- Nevo di Miescher
- Lesione cutanea acquisita, cupoliforme di colore bruno chiaro.
- Una o poche unità sul viso
- Compare dopo la pubertà
- Donne > uomini
- Diametro da pochi mm a 1cm
- Rimozione per motivi estetici.



(c) University Erlangen,
Department of Dermatology
Phone: (+49) 9131-85-2727





Nevo di Unna

- Lesione acquisita pedunculata o sessile di colorito marrone o bruno a consistenza molle.
- Tronco e collo
- Dopo i 30 anni
- >donne
- Diametro da un mm a 1 cm
- Può traumatizzarsi torcersi e staccarsi
- Rimozione per motivi estetici





Nevo melanocitico congenito

Lesione polimorfa presente alla nascita , poche settimane o mesi dalla nascita.

Fattori genetici e familiari

N. Piccoli : <1,5 cm

N. medi: >1,5 e 20 cm

N. grandi: >20 cm

Colore bruno e si accentua durante la maturazione

- Piccoli : noduli o placche con sup.mammellonata e peli terminali
- Medi e Grandi: chiazze o placche a forma bizzarra con sup mammellonata e verrucosa con peli terminali
- Può interessare vaste zone cutanee e avere lesioni satelliti

Nevo melanocitico congenito

- N grandi e medi sviluppo di M.M. intorno al 6,3%
- N. piccoli sviluppo di M. M dal 1 al 5%
- Osservazione e rimozione ad ogni variazione.
- N. testa e collo disturbi neurologici.
- N.reg. lombosacrale spina bifida e meningomielocele.



(c) University Erlangen,
Department of Dermatology
Phone: (+49) 9131-85-2727











NEVO SPILUS

- Chiazza di colore scuro in cui compaiono piccoli nevi di colorito più scuro



DOIA

(c) University Erlangen,
Department of Dermatology





DOIA

(c) University Erlangen,
Department of Dermatology



NEVO DI SPITZ REED

- Lesioni melanocitarie acquisite a rapida crescita
- N. di spitz :infanzia rosso rosa cupoliforme.
- N. di Reed
- Donne di 20 30 anni
- Colore bluastro e nero
- I due nevi non si associano al melanoma











Nevo di ota ed Ito

- N. di Ota: lesione pigmentata della cute e mucosa, unilaterale, nel territorio della 1^{ra} e II^a branca del trigemino.
- N.di Ito :difuso nella regione acromio deltoidea.
- Colorito bluastrò
- Diametro da pochi mm a diversi cm





DOIA

(c) University Erlangen,
Department of Dermatology

NEVO BLU

- Lesione pigmentata di colore blu o blu-nero acquisita o congenita acroposta.
- Papula, placca o nodulo superficie liscia.
- Dorso mani e piedi
- Forme multiple associato a mixoma atriale.
- Rara la trasformazione in melanoma
- Nessuna terapia









NEVO DI SUTTON

- N.melanocitico congenito o acquisito circondato da un area ipocromica o acromica concentrica.
- Eziol. Reazione immunitaria
- Diam da 0,5 a diversi cm.
- Colore: origine o rosso-rosa
- Tronco
- L'alone compare in giorni o settimane ed il n.può rimanere immutato o regredire
- Si associa a vitiligine
- benigno







NEVI EPIDERMICI

- Lesioni complesse derivanti dalle cellule ectodermiche embrionali che possono dare origine a molteplici cellule differenziate, come cheratinociti e le cellule di annessi epidermici.

NEVO EPIDERMICO VERRUCOSO

- Localizzato e diffuso costituito da cheratinociti
- Compare alla nascita o nell'infanzia
- Papule e placche rosate all'inizio e poi la superficie diviene più scura e verrucosa
- Il nevo segue le linee di Blasco della pelle.
- Se vi è nodulo sospettare k. Spinocellulare o Basalioma
- Asportarlo quando è possibile.













(c) University Erlangen,
Department of Dermatology
Phone: (+49) 9131- 85 - 2727

NEVO SEBACEO

- Lesione congenita costituita da ghiandole sebacee
- Nascita o infanzia
- Placca giallastra rotonda, ovalare o lineare.
- Diam. Sino a 10 cm
- Capo(alopecia) e collo
- Dopo la pubertà diviene più evidente e cheratosico.
- Nodulo o placca pensare a neopl. Annessiale o K.Spinocellulare.
- Asportazione chirurgica.

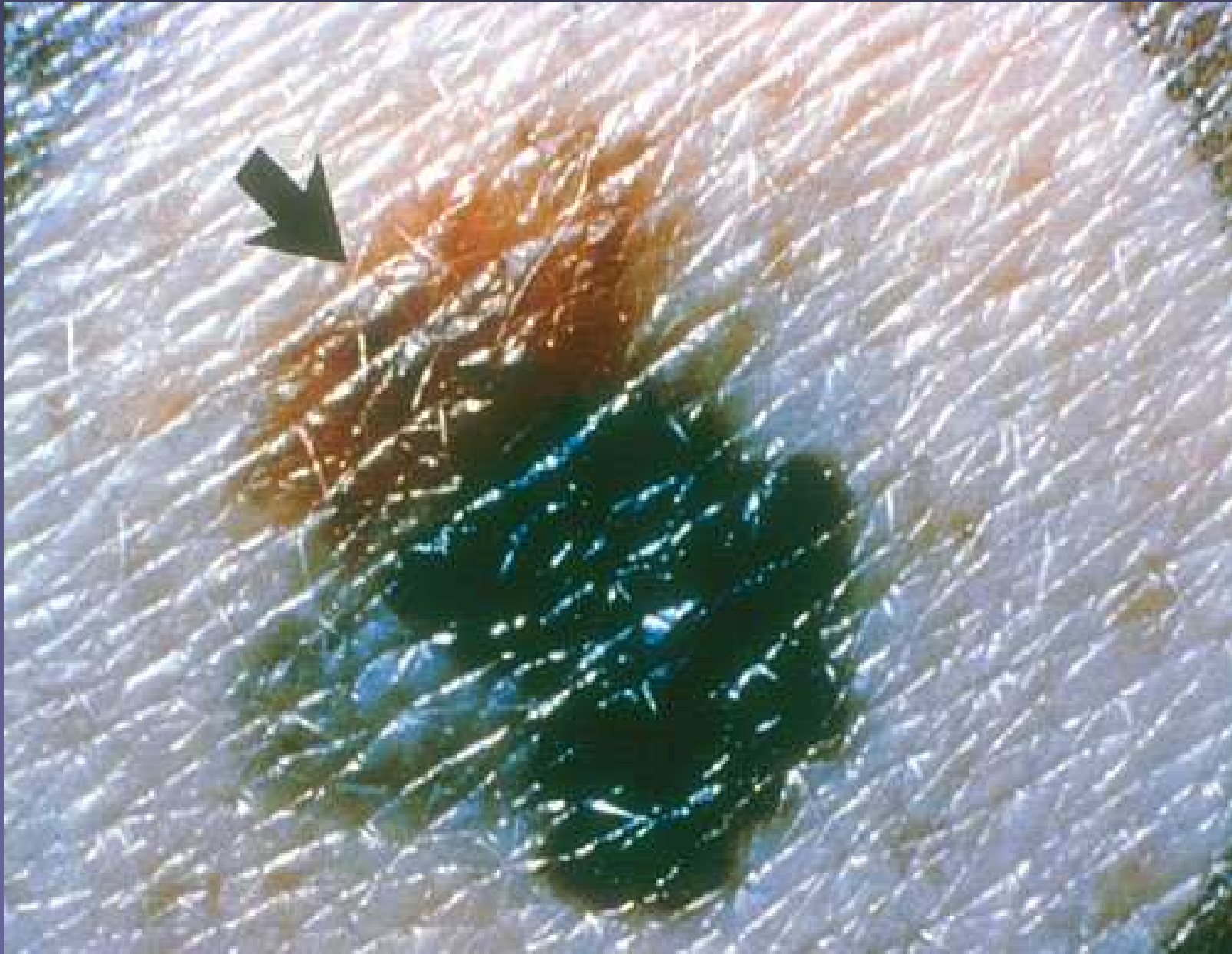


(c) University Erlangen,
Department of Dermatology
Phone: [+49] 9131-85-2727





(c) University Erlangen,
Department of Dermatology
Phone: (+49) 9131- 85 - 2727



MELANOMA

- Tumore maligno che origina dai melanociti della cute e delle mucose, dai melanociti dei nevi e dai melanociti di sedi extracutanee. (occhio, orecchio interno, meningi).

EPIDEMIOLOGIA E FATTORI DI RISCHIO

- Tumore in forte continua espansione .
- In Italia 10-20 casi/anno/100.000 abitanti
- Raro prima della pubertà colpisce entrambi i sessi tra i 30 e i 60 anni con picco intorno ai 40-50 .
- Fattori di rischio: predisposizione familiare, elevato numero di nevi, nevi congeniti, fenotipo a pelle chiara, esposizione intermittente al sole ed ustioni solari in età giovanile.

FATTORI DI RISCHIO

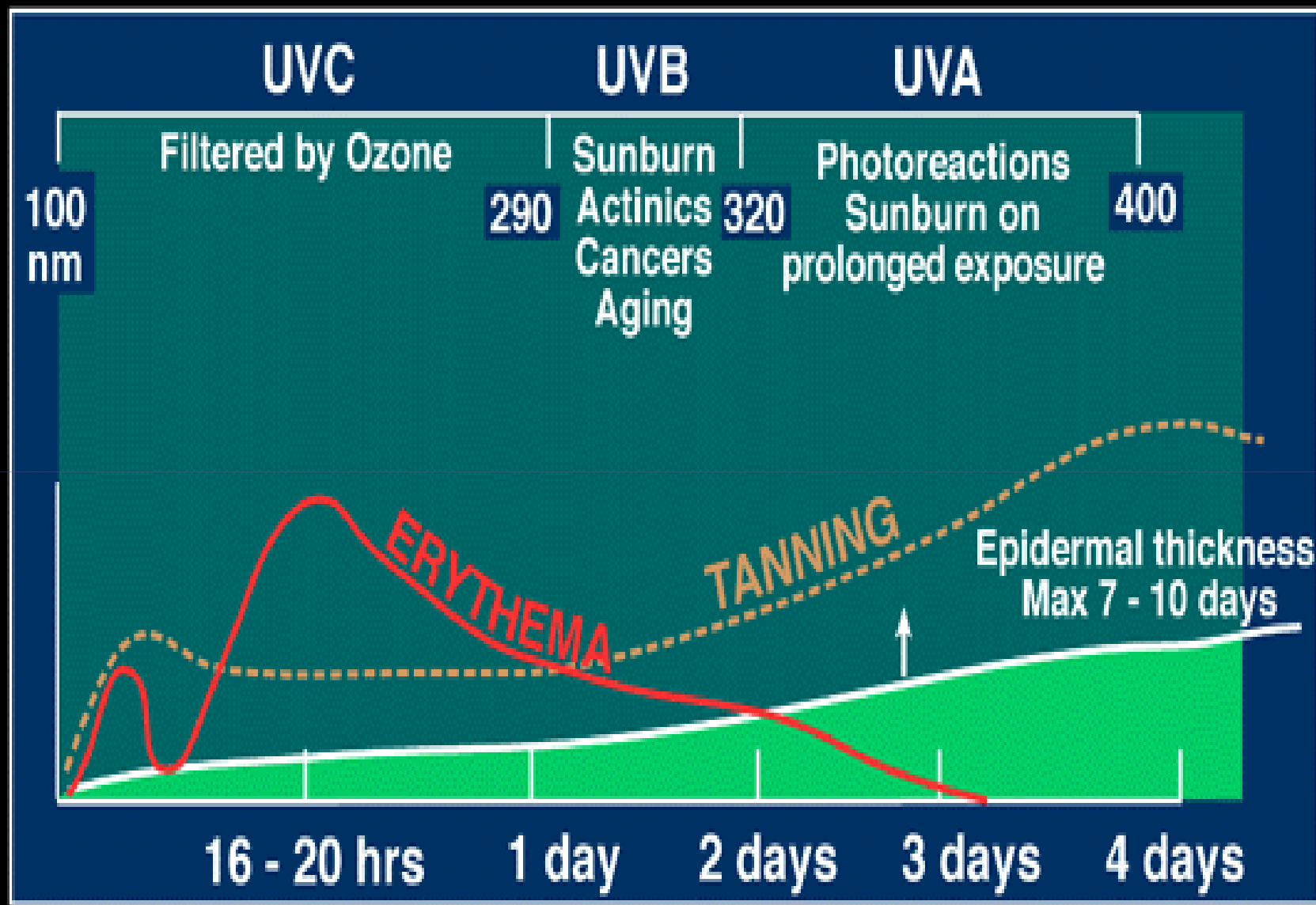
- ELEVATO NUMERO DI NEVI >50 SOPRATTUTTO N. DISPLASTICI.
- PERCENTUALE DI INSORGENZA DI M.M SU NEVO DAL 20% AL 80%.
- M.M. SU NEVO CONGENITO NEVI GRANDI 6,3% NEVI PICCOLI 5%



FATTORI DI RISCHIO

FENOTIPO

- CAPELLI ROSSI
- OCCHI AZZURRI
- EFELIDI
- CARNAGIONE CHIARA



Sunlight

- UVB (280-320nm)
 - Causes direct DNA damage
 - Originally thought to be primary factor
 - Blocked by current sunscreens
- UVA (320-400nm)
 - Causes indirect DNA damage via free radicals
 - Some now consider as more important than UVB
 - Sunscreen has little UVA protection

CLINICA

- VISITARE SEMPRE IL PAZIENTE SPOGLIATO CON ADEGUATA ILLUMINAZIONE
- OSSEVARE PIEDI, UNGHIE, REG. AURICOLARI, REG. PERIANALI E GENITALI

CLINICA

- Insorge de novo oppure in associazione ad un n.congenito o acquisito.
- Inizia come lesione maculosa o papulosa asimmetrica poi chiazza,placca e nodulo a bordi indentati e colore a distribuzione disomogenea con tonalità bruno-nerastre.
- Forme piane(palpabili e non),M.cupoliformi M.piano-cupoliformi.
- M.acromici,verrucosi,a localizzazione mucosa e sottoungueale. Può regredire parzialmente o completamente con prognosi negativa.
- Le metastasi avvengono per via ematica e linfatica (satelliti,in transit,regionali e a distanza) alla cute, linfonodi,polmone,fegato e cerebrali.

VARIAZIONE CLINICA IN FUNZIONE DELLA SEDE

- VISO:M di Dubreuilh crescita lenta a volte comparsa di un nodulo
- PALMO-PLANTARE: colore bruno-chiaro sfumato spesso sottovalutato
- MUCOSA:lesione nerastra, cupoliforme o piana erosa.
- SOTTOUNGUEALE: ematoma si elimina con la crescita ungueale, M.M. diffusa interessa il perionicchio.

ISTOLOGIA

- Lesione asimmetrica poco circoscritta costituita da melanociti atipici con prevalenza di unità isolate sui nidi ,con tendenza a migrare verso gli strati superficiali dell'epidermide.
- Melanoma in sito: confinato all'epidermide tipo(superficiale,acrale lentiginoso,lentigo-maligna.) diventa invasivo se supera la giunzione D.E.
- Melanomi nodulari :subito invasivi senza componente superficiale.

SEGNI DI ALLARME DI UN NEVO

- COMPARSA DI UNA LESIONE RILEVATA
- AUMENTO IN POCO TEMPO DI DIMENSIONE E SPESSORE.
- EROSIONE E SANGUINAMENTO.
- FORMAZIONE DI CROSTE.
- SEGNI DI FLOGOSI.
- PRURITO E SENSO DI TRAFITTURA.

DIAGNOSI

- A.B.C.D.
- A:asimmetria della lesione
- B:bordi irregolarmente indentati
- C :colore distribuito In maniera disomogenea
- D:dimensione superiore a 6 mm.
- E :elevazione della lesione
- Biopsia escissionale ,biopsia incisionale solo in nevi molto grandi

DERMOSCOPIA



DERMATOSCOPIO

-
- Strumento monolare composto da un manico e una testina
- Testina: lampada alogena e lente sferica per ingrandimento sino a 10 volte la lesione
- Visione con olio ad immersione che rende più trasparente lo strato corneo
- Vantaggi: piccole dimensioni molto maneggevole
- Facile trasportabilità
- Svantaggi: difficoltà ad aumentare intensità luminosa e archiviare le immagini per un follow up successivo

VIDEODERMATOSCOPIO

Sistema composto da una microtelecamera a colori incorporata in una sonda capace di ingrandire la superficie cutanea attraverso vari obbiettivi.

L'immagine viene digitalizzata da un convertitore che manda il segnale ad un personal computer.

- La cute appare sul monitor ingrandita nei suoi colori reali e in tutti i suoi particolari.

VIDEODERMATOSCOPIA

- L'immagine può essere stampata da una videostampante per un referto.
- Vantaggi: memorizzazione di immagini ad alta qualità.
- Possibilità di un continuo follow up anche di pazienti con numerosi nevi.
- Svantaggi: alto costo e scarsa maneggevolezza dello strumento.







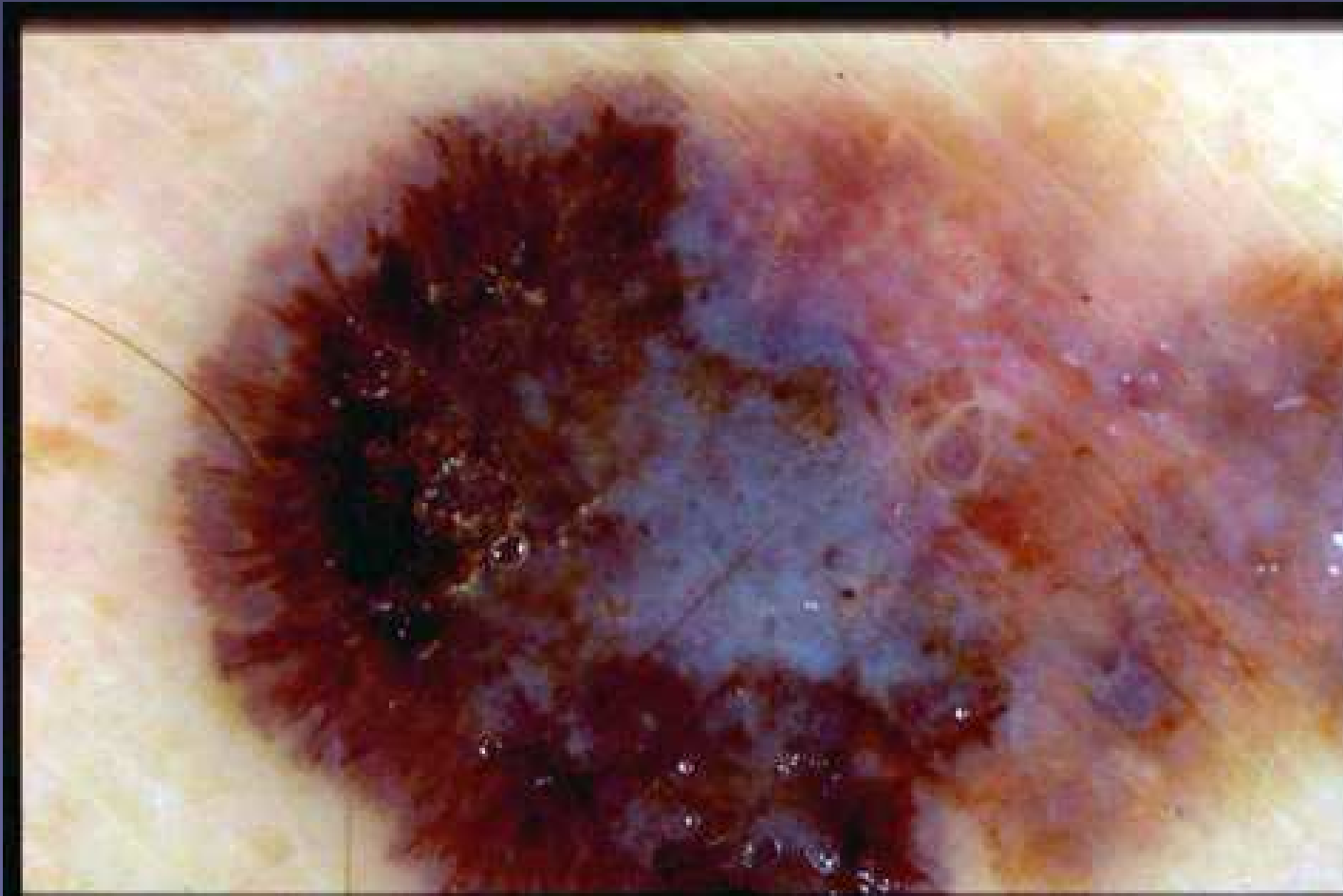
















Criteria dermoscopic(pattern)

- Pattern reticolare
- Pattern globulare
- Pattern a zolle o “a ciottolato”
- Pattern omogeneo
- Pattern starburst o “a stella che scoppia”
- Pattern parallelo
- Pattern polimorfo
- Pattern lacunare
- Pattern aspecifico

Caratteristiche locali delle lesioni in dermoscopia.

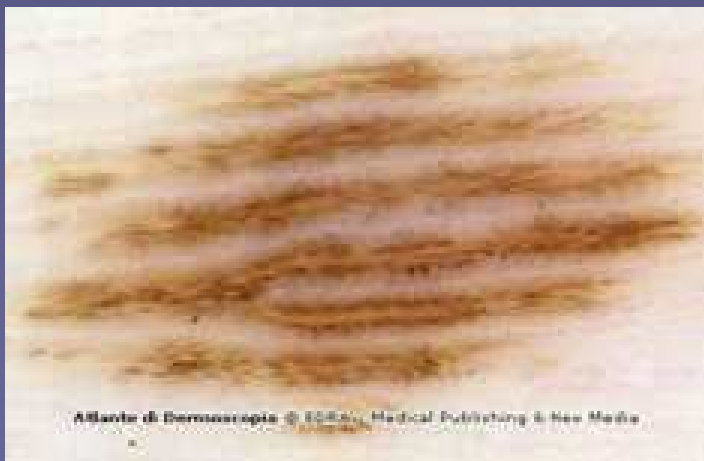
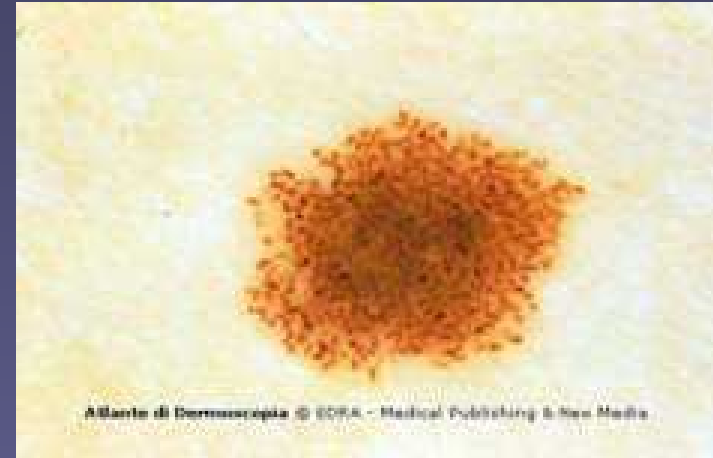
- Rete di pigmento
- Punti e globuli
- Globuli rossi
- Strie
- Velo blu-biancastro
- Pigmentazione
- Ipopigmentazione
- Strutture di regressione
- Strutture vascolari
- Pseudo cisti cornee
- Sbocchi simil-comedonici
- Strutture papillari esofitiche
- Lacune rosse
- Aree a foglia d'acero
- Chiazza bianca centrale

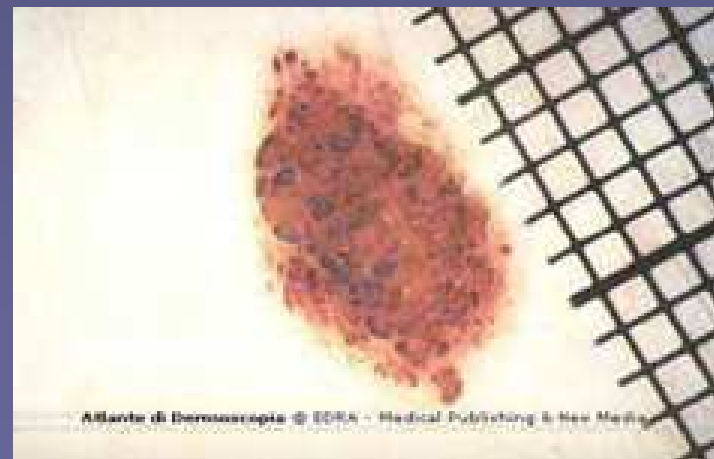
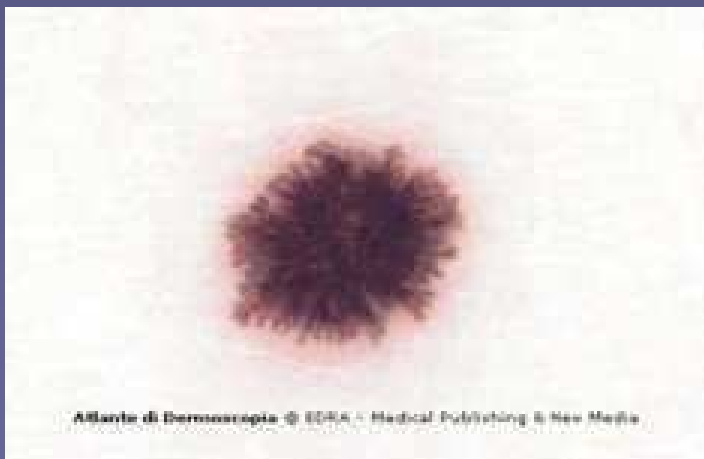
SEVEN POINT CHECKLIST

- rete di pigmento atipica
 - velo blu-biancastro
 - pattern vascolare atipico
 - strie irregolari
 - pigmentazione irregolare
 - punti/globuli irregolari
 - strutture di regressione
- 2
 - 2
 - 2
 - 1
 - 1
 - 1
 - 1
- CRITERI
MAGGIORI
- CRITERI MINORI

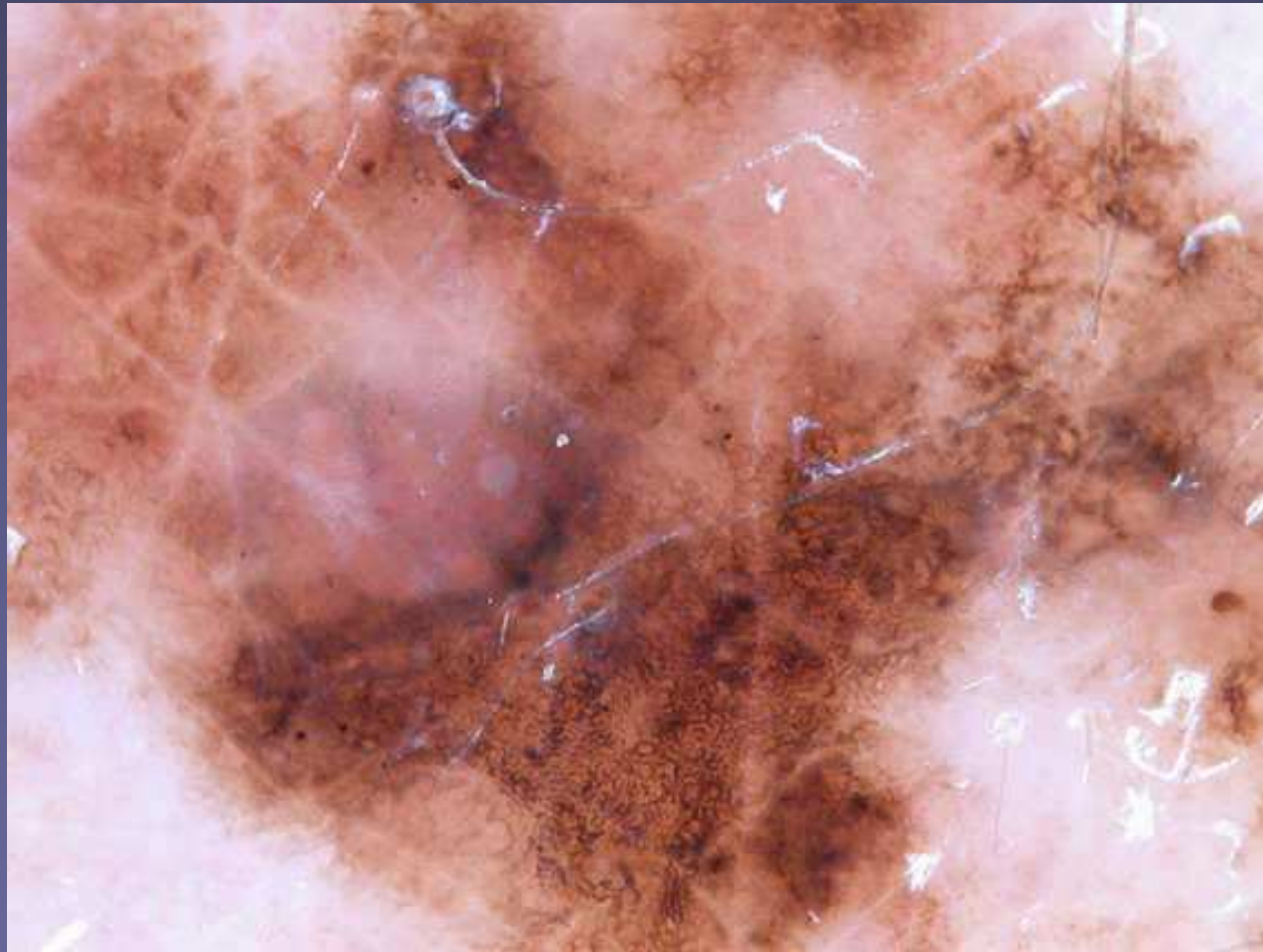
3 POINT CHECKLIST

- **asimmetria della lesione**
- **presenza di reticolo pigmentato atipico**
- **presenza di strutture bianco-blu.**



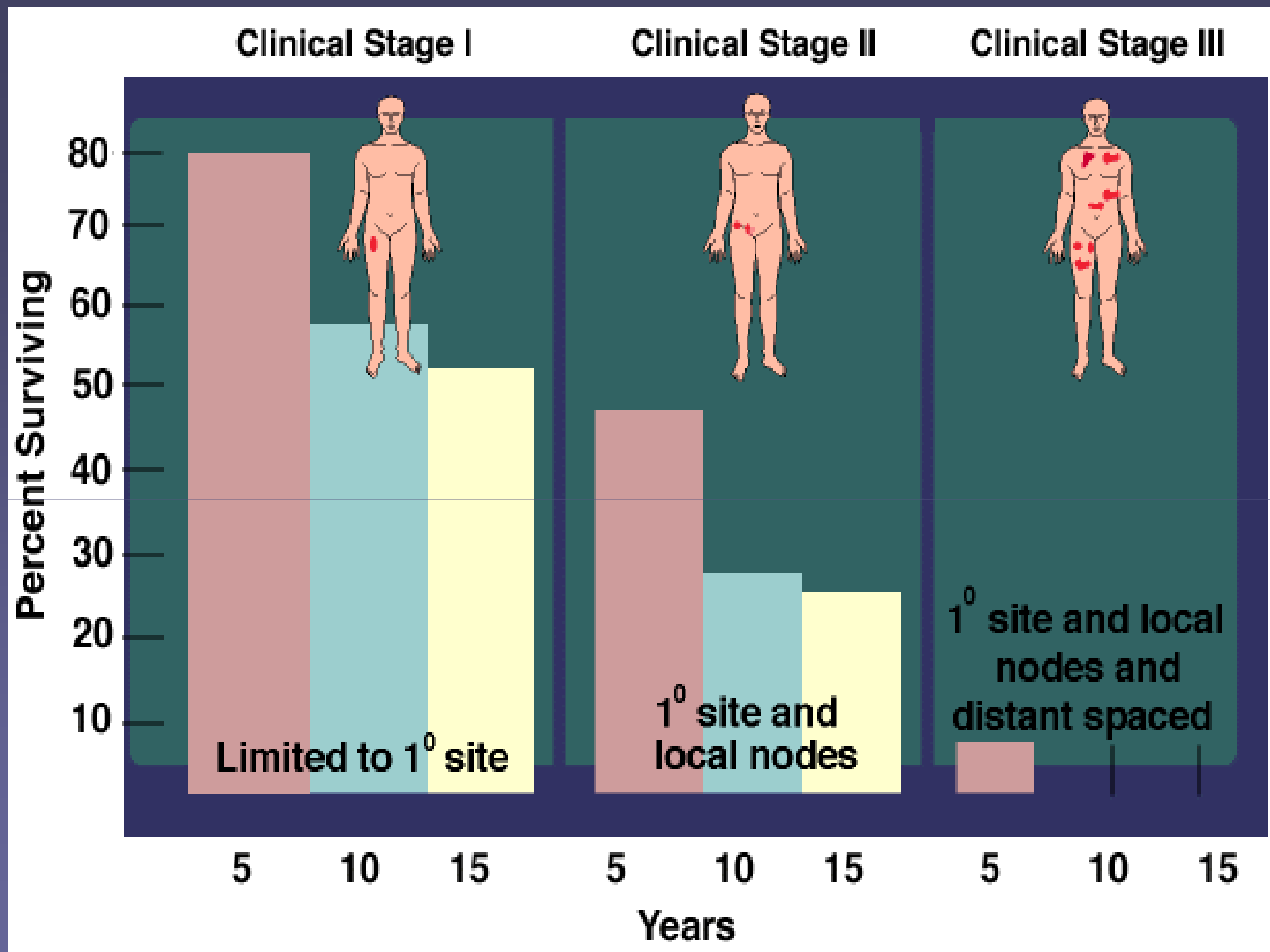






STADIAZIONE CLINICA

- STADIO I:melanoma senza metastasi regionali e a distanza
- STADIO II:melanoma con metastasi regionali
- STADIOIII: melanoma con metastasi a distanza con o senza m. regionali.

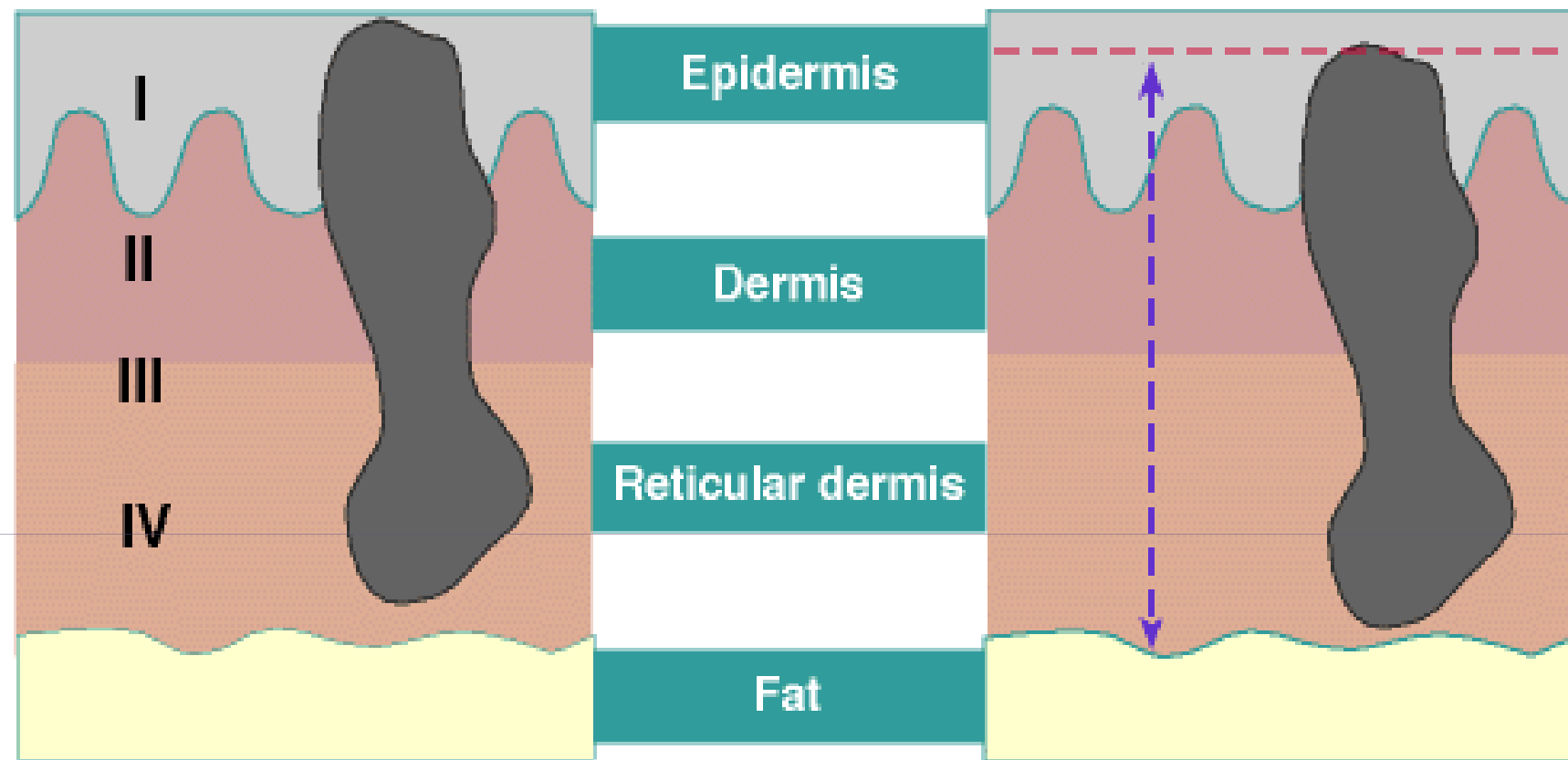


Prognosi

- Spessore di Breslow: $<0,75$ sopravvivenza a 5 anni 88-100% , $>3,01$ sopravv.22-47%.
- Livello di Clark:liv.I sopravvivenza a 5 anni 100%, liv. V soprav.30.38%.
- Presenza di ulcerazione :cattiva prognosi.

Clark staging

- Based upon histologic level of invasion
- Level I – Epidermis only (in situ)
- Level II – Invades the papillary dermis, but not to the papillary-reticular interface
- Level III – Invades to the papillary-reticular interface, but not into the reticular dermis
- Level IV – Into the reticular dermis
- Level V – Into subcutaneous tissue



Dr. Breslow suggested measuring from the top of the granular layer to the bottom of the melanoma using an ocular micrometer within the microscope. This method is highly reproducible and now widely used.

AJCC staging

Primary tumor (T)

- TX: Primary tumor cannot be assessed
- T0: No evidence of primary tumor
- Tis: Melanoma in situ (atypical melanocytic hyperplasia, severe melanocytic dysplasia) (Clark's level I)
- T1: Tumor 0.75 mm or less in thickness and invades the papillary dermis (Clark's level II)
- T2: Tumor more than 0.75 mm but not more than 1.5 mm in thickness and/or invades to papillary-reticular dermal interface (Clark's level III)
- T3: Tumor more than 1.5 mm but not more than 4 mm in thickness and/or invades the reticular dermis (Clark's level IV)
 - T3a: Tumor more than 1.5 mm but not more than 3 mm in thickness
 - T3b: Tumor more than 3 mm but not more than 4 mm in thickness
- T4: Tumor more than 4 mm in thickness and/or invades the subcutaneous tissue (Clark's level V) and/or satellite(s) within 2 cm of the primary tumor
 - T4a: Tumor more than 4 mm in thickness and/or invades the subcutaneous tissue
 - T4b: Satellite(s) within 2 cm of the primary tumor

AJCC staging

Regional lymph nodes (N)

NX: Regional lymph nodes cannot be assessed

N0: No regional lymph node metastasis

N1: Metastasis 3 cm or less in greatest dimension in any regional lymph node(s)

N2: Metastasis more than 3 cm in greatest dimension in any regional lymph node(s) and/or in-transit metastasis

N2a: Metastasis more than 3 cm in greatest dimension in any regional lymph node(s)

N2b: In-transit metastasis

N2c: Both (N2a and N2b)

Note: In-transit metastasis involves skin or subcutaneous tissue more than 2 cm from the primary tumor but not beyond the regional lymph nodes.

Distant metastases (M)

MX: Distant metastasis cannot be assessed

M0: No distant metastasis

M1: Distant metastasis

M1a: Metastasis in skin or subcutaneous tissue or lymph node(s) beyond the regional lymph nodes

M1b: Visceral metastasis

AJCC staging

Stage
0

Tis, N0, M0

Stage
I

T1, N0, M0

T2, N0, M0

Stage
II

T3, N0, M0

T4, N0, M0

Stage
III

Any pT, N1, M0

Any pT, N2, M0

Stage
IV

Any pT, Any N, M1

TERAPIA

- Chirurgia con bordo tra 1-3 cm sino alla fascia muscolare.
- Linfonodo sentinella se spessore super. 1 mm
- Metastasi linfonodi : dissezione radicale del distretto interessato

Terapia

- CHEMIOTERAPIA:
Dacarbazina, carboplatino, taxolo, fotemustine,
CVD(cisplatino vindesine carmustine)
DVC(dacarbazine vincristina carmustina).
- IMMUNOTERAPIA:interferone-alfa2
ricombinante.
- VACCINO con cellule di melanoma .
- RADIOTERAPIA:metastasi cerebrali, ossee,
cutanee di grandi dimensione.

Treatment - Stage I

- Labs
 - LDH
- Radiology
 - CXR
- Excision
 - 1 cm margins
- Adjunctive Therapy
 - None

Follow up melanoma

- M.M.in situ: controlli dermatologici annuali.
- I II : ogni 4 mesi esame cute e linfonodi per 5 anni;quindi biannualmente per 5 anni,quindi annuali.Eco addome e linfonodi e rx torace annuale.
- II III :idem come sopra ma tc total body biennale per 5 anni .
- IV :individualmente adeguati:TAC,PET,RMN per encefalo.

Treatment - Stage II

- Labs
 - LDH
- Radiology
 - CXR
 - Possible CT for metastasis
 - Possible Lymphoscintigraphy
- Excision
 - 2 cm margins
- Adjunctive Therapy
 - Possible elective neck dissection
 - Possible sentinel lymph node biopsy
 - Possible elective radiation

Treatment - Stage III

- Labs
 - LDH
 - Possible LFT's
- Radiology
 - CXR
 - CT neck
 - Possible CT abdomen, MRI brain
- Excision
 - 2 cm margins
 - Remove in-transit lymphatic basins
 - Neck dissection directed by site
 - Posterolateral vs. Lateral vs. Supraomohyoid
- Adjunctive Therapy
 - Probable radiotherapy
 - Possible chemotherapy

Treatment - Stage IV

- Labs
 - CBC, LFT's, LDH
- Radiology
 - CT Chest, Abdomen, Pelvis
 - MRI brain
- Excision
 - 2 cm margins
 - Remove in-transit lymphatic basins
 - Neck dissection directed by site
 - Posterolateral vs. Lateral vs. Supraomohyoid
- Adjunctive Therapy
 - Radiation therapy
 - Consider chemotherapy as part of a clinical trial

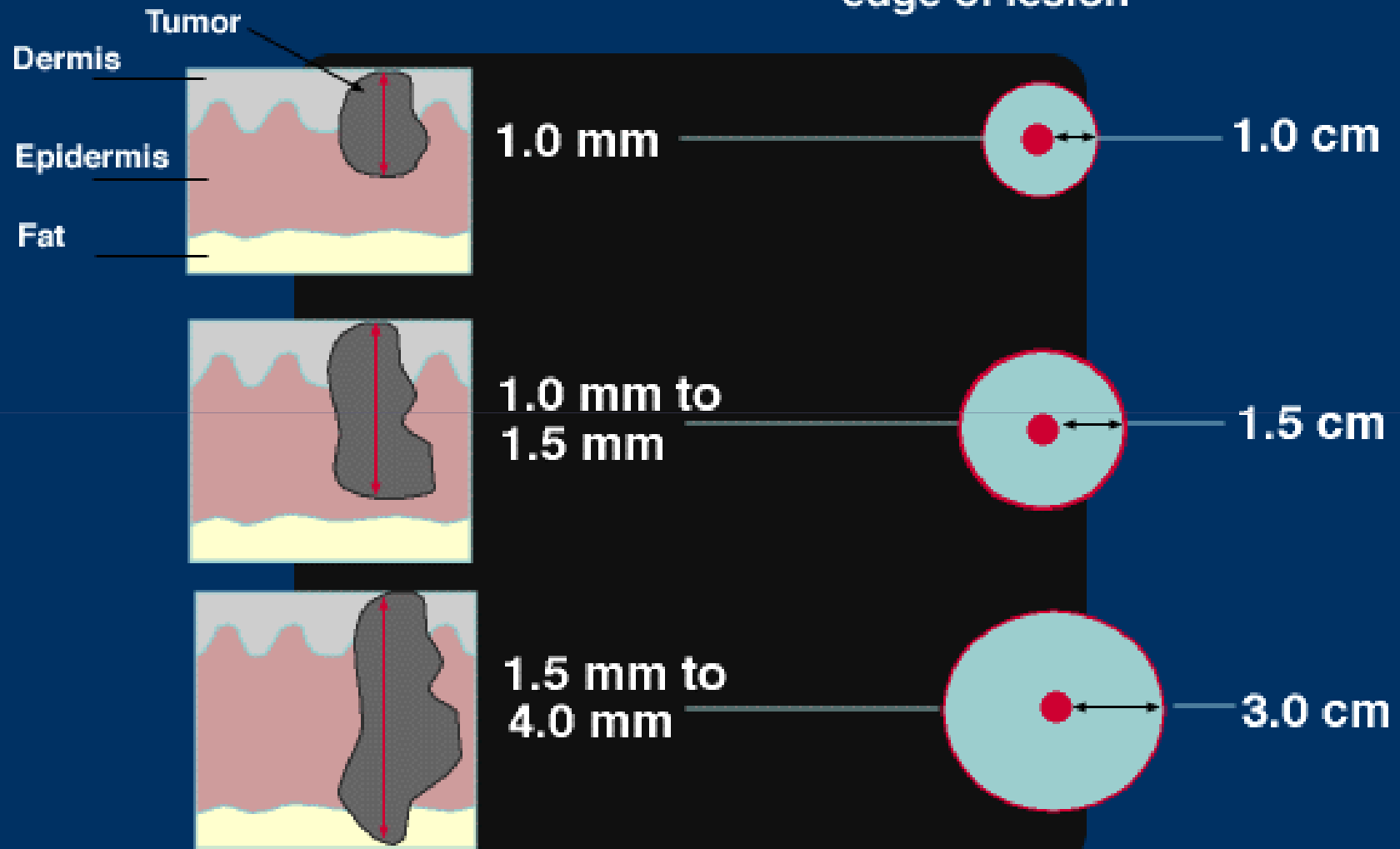
Treatment - Stage IV

- Labs
 - CBC, LFT's, LDH
- Radiology
 - CT Chest, Abdomen, Pelvis
 - MRI brain
- Excision
 - 2 cm margins
 - Remove in-transit lymphatic basins
 - Neck dissection directed by site
 - Posterolateral vs. Lateral vs. Supraomohyoid
- Adjunctive Therapy
 - Radiation therapy
 - Consider chemotherapy as part of a clinical trial



Depth of penetration

Radius of excision from edge of lesion



















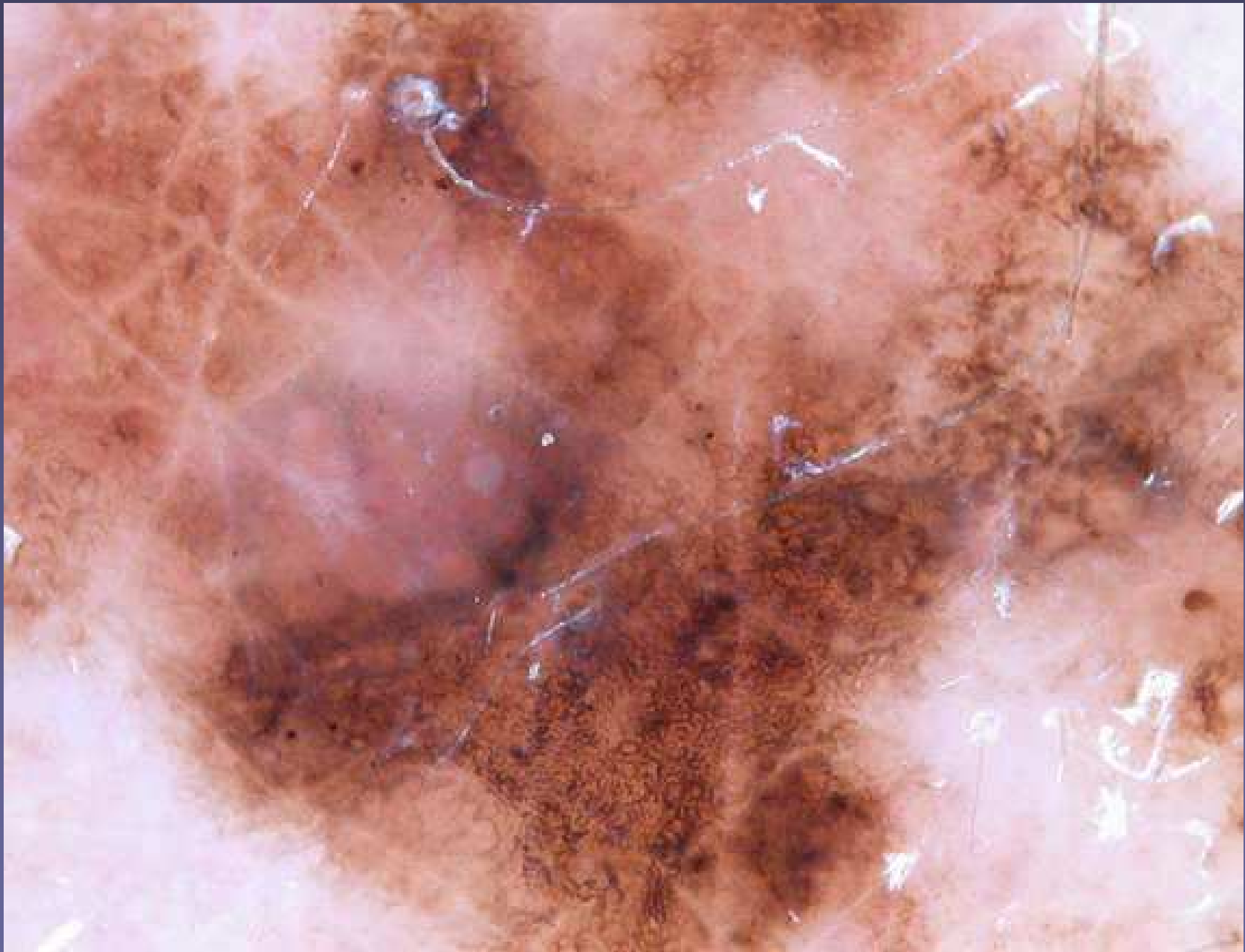








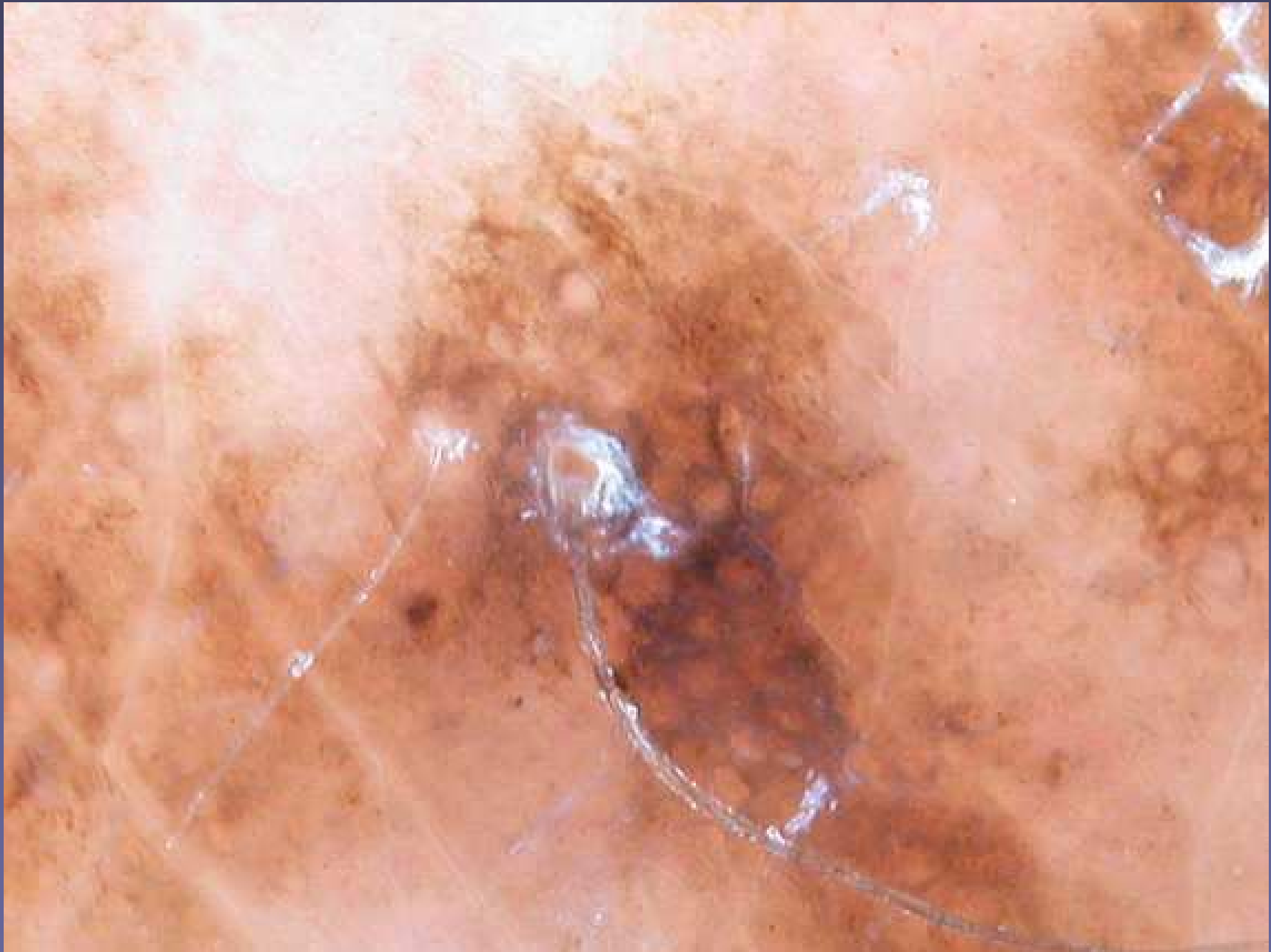






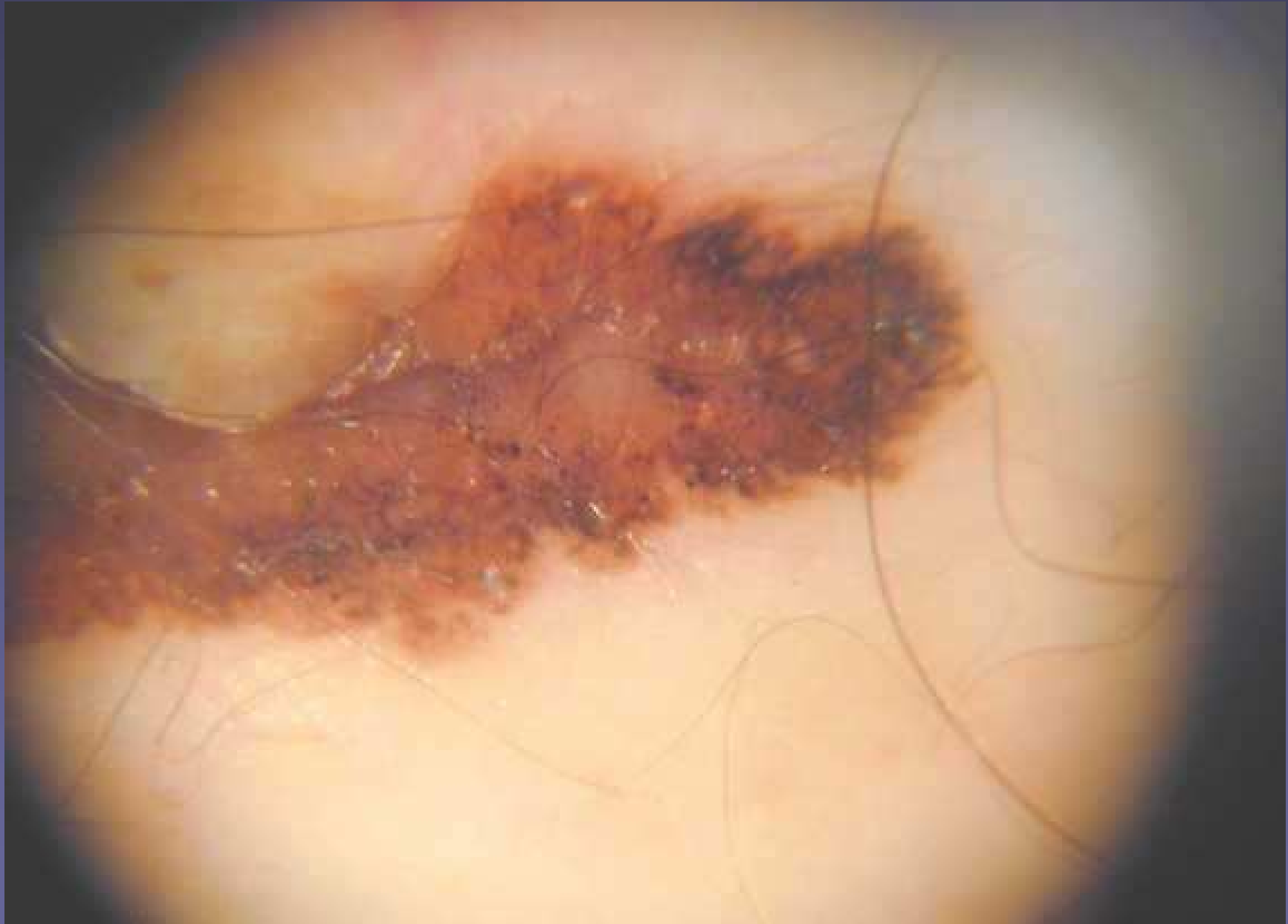














Dove è il melanoma





Dove è il melanoma?



Dove è il melanoma



Dove è il melanoma?







© 1996, Dermatology, University of Iowa











CARCINOMA BASOCELLULARE

- Neoplasia epiteliale maligna, composta da cellule simili a quelle dello strato basale dell'epidermide e dell'epitelio degli annessi strettamente connesso ad uno strato dermico raramente metastatizzante.

EZIOLOGIA E CLINICA

- Fattori predisponenti: sesso maschile, razza bianca, età, trauma, arsenico, e radiazione ionizzanti, fattori ereditari, fattori immunologici e l'eventuale presenza di altre lesioni cutanee (ulcere e cicatrici).

La N. insorge al capo ed al collo, parte centrale del viso a volte il tronco, mucose indenni.

Forme cliniche; nodulare e nodulo-ulcerative, superficiale, sclerodermiforme e pigmentate.

Decorso lento e progressivo metastasi molto rare

TERAPIA

- **CHIRURGIA:** criochirurgia, radioterapia, curettage, d.t.c, chemioterapia con 5 fluorulacile.























Carcinoma spinocellulare

- Neoplasia maligna che deriva dai cheratinociti dell'epidermide, con grado variabile di cheratinizzazione e tendenza a metastatizzare.
- Fattori predisponenti ambientali: sole, radiazioni ionizzanti, uv artificiali, arsenico ecc.
- Fattori individuali: genodermatosi, sesso, età, fototipo cutaneo, tabacco, terapia immunosoppressivi ecc.
- Fattori cutanei: ulcere croniche, fistole cutanee, radiodermite cronica, cicatrici, lesione granulomatose, LED, eritema ab igne, lichen sclero atrofico.

Clinica

- La neoplasia è più frequente nelle aree di fotoesposizione, spesso preceduta da cheratosi attinica.
- All'inizio la lesione è maculo-papulosa, irregolare, cheratosica, poi diventa placca o nodulo che si può ulcerare.
- Sulla mucosa del cavo orale inizialmente ha l'aspetto della leucoplachia o della eteroplasia e sui genitali e all'ano può svilupparsi da forme giganti di condilomi acuminate.
- Le metastasi possono essere rapide nelle forme mucose.
- D.D. cheratoacantoma, carcinoma basocellulare.

Terapia

- Asportazione chirurgica,
- Diatermocoagulazione,criochirurgia per forme superficiali.
- Radioterapia solo in età avanzata.









<http://dermis.net>



<http://dermis.net>







<http://dermis.net>









Malattia di bowen

- Papula o placca persistente, poco rilevata, desquamante della cute, dovuta a un carcinoma intraepidermico.
- Arsenico causa più importante, sole e traumi ripetuti.

Clinica

- Fase iniziale, papula o chiazza asintomatica, rosa rossa, desquamante fissa con graduale estensione centrifuga a margini netti lievi rilevata.
- Possono comparire ulcerazioni e sanguinamento.
- D.D: carcinoma basocellulare superficiale, placca di dermatosi eritemato-desquamativa

Terapia

- Asportazione chirurgica
- Diatermocoagulazione, crioterapia ,
- 5 fluorouracile topico













CHERATOACANTOMA

- Neoplasia cutanea a rapida evoluzione con autorisoluzione, cheratinociti atipici ben differenziati ad origine dall'infundibolo follicolare.

Eziologia

- Sole
- Catrame, oli minerali e traumi locali

Clinica

- Più frequente sul viso in soggetti di razza bianca in età media.
- Inizia con papula ,in pochi mesi lesione cupoliforme con cratere centrale ripieno di materiale cheratinico
- La lesione regredisce lasciando una cicatrice.
- D;D carcinoma spinocellulare, non sempre agevole, evoluzione rapida e aspetto a cupola con cratere centrale.

TERAPIA

- La lesione si autorisolve .
- Intervento per ottenere migliori esiti cicatriziali.





LEUCOPLACHIA

- Papula o placca persistente biancastra delle mucose istol. cheratinociti atipici degli strati inferiori dell'epitelio.

EZIOLOGIA E CLINICA

- TABACCO ED ALCOOL.
- Papula biancastra asintomatica e persistente che si trasforma nel tempo in placca ed in nodulo.
- Nella lesione si possono osservare aree rosse e l'evoluzione verso un nodulo ulcerato (infiltrazione del derma).

TERAPIA

- Asportazione chirurgica
- Crioterapia.













CHERATOSI SEBORROICA

- Lesione pigmentaria acquisita in paula, placca o nodulo , benigna e comune in tarda età. Istol. proliferazione epitelio epidermico o annessiale.

Eziologia e clinica

- Eziologia sconosciuta. Predisposizione genetica.
- Compare dopo i 40 anni sopr. viso, capo, collo, tronco e mani.
- Papula o placca bruno-giallastra, rotonda o ovoidale con superficie coperta da squame grasse con solchi e pozzetti pieni di materiale corneo.
- D.D : cheratosi attinica pigmentata, melanoma, nevo melanocitario. k basocellulare pigmentato, k spinocellulare.

TERAPIA

- Crioterapia o D.T.C.
- Dubbio es.istologico













CHERATOSI SOLARE

- Lesione in aree fotoesposte caratterizzata da ipercheratosi aderente con evoluzione verso il k.spinocellulare.

EZIOLOGIA E CLINICA

- SOLE e cute chiara insieme a fattori immunologici e genetici.
- Macula, chiazza o papula con squame secche ed adese in area fotoesposta
- Lesione isolata o multiple altre forme: corno cutaneo, forma pigmentata.

TERAPIA

- Forma isolata o pochi elementi: crioterapia o diatermocoagulazione.
- Forme diffuse tretinoina ,fototerapia dinamica o diclofenac sodico.









































(c) University Erlangen,
Department of Dermatology
Phone: (+49) 9131-85-2727





















































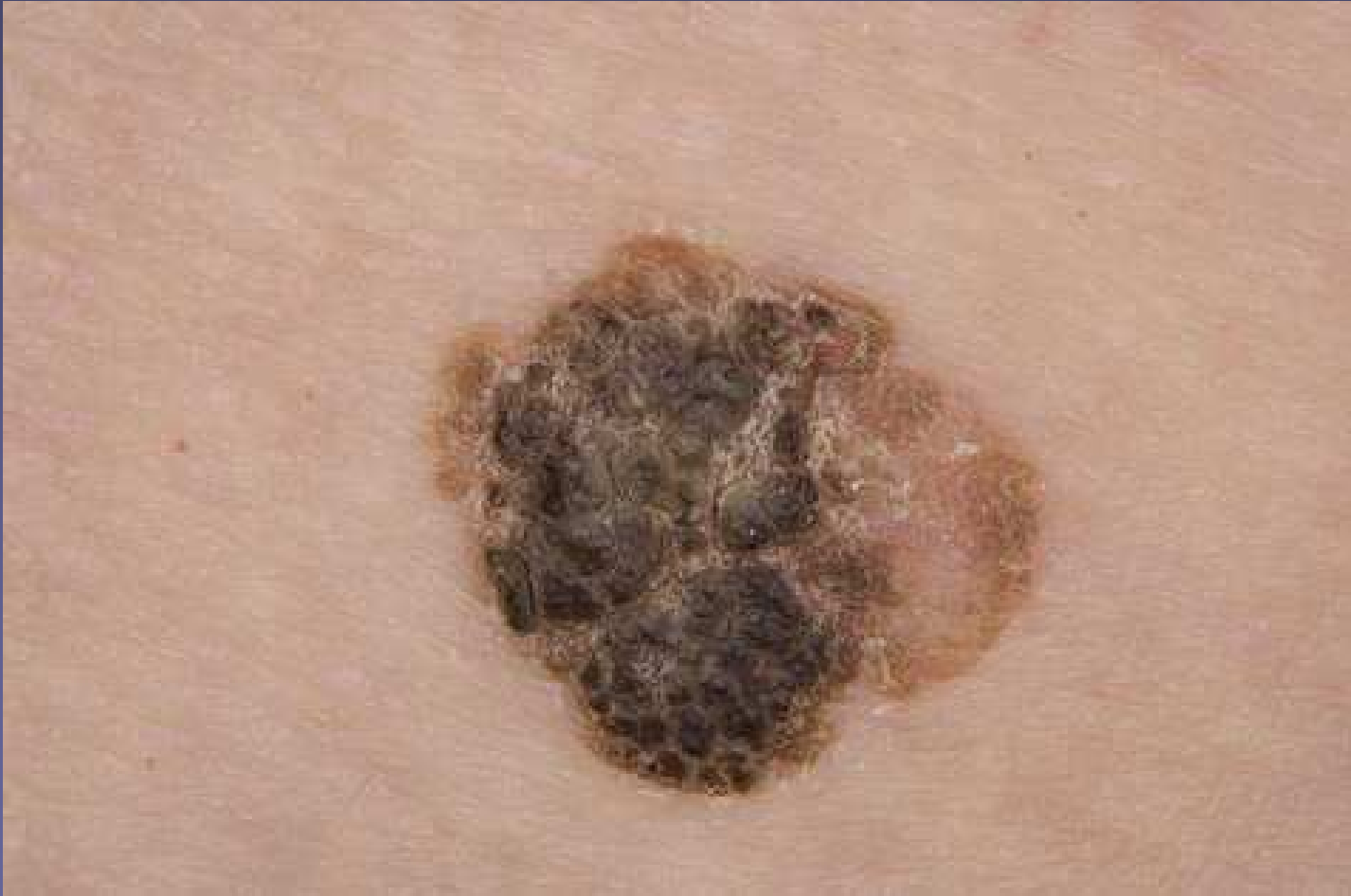


















Grazie