

# Neoplasia ovarica: familiarità - ereditarietà:

## DOCUMENTO DI CONSENSO INFORMATO:

Le neoplasie maligne ovariche possono presentarsi a qualsiasi età della vita, incluso nell'infanzia.

Nelle donne giovani (al di sotto dei 20 anni) l'istologia più frequentemente riscontrata sono tumori provenienti dalle cellule germinali, mentre nelle donne adulte, sono più comuni i tumori epiteliali.

Le forme di cancro ovarico sporadiche (accadono senza relazione ne' familiare ne' genetica) sono le più frequenti (85-90%), mentre le forme familiari, ereditarie e genetiche rappresentano il restante 10-15 % delle neoplasie gonadiche.

Le neoplasie ovariche familiari ed ereditarie possono appartenere ad una delle seguenti categorie:

- a) Cancro ovarico familiare sito - specifico.
- b) Sindrome del cancro mammario ed ovarico (Mutazioni BRCA 1 – BRCA 2).
- c) Sindrome di Lynch tipo II (familiarità per cancro in diverse sedi, più frequentemente del colon-retto, endometrio ed ovaie)

Lo "Screening" per la diagnosi precoce del cancro ovarico ha deluso ogni aspettativa.

Nonostante gli enormi sforzi, aumentando la frequenza delle visite cliniche, incrementando il numero dell'ecografie con sonda tras-vaginale, migliorando le tecniche di diagnosi ecografiche e radiologiche, l'utilizzo della risonanza magnetica, tomografie (ed altre combinazioni tecnologiche sofisticate) ed effettuando un serrato e periodico controllo dei livelli ematici del Ca.125 ed altri marcatori ematici (HE4), non si è raggiunta una valida capacità diagnostica utile.

**Ad oggi, l'unica strategia preventiva promettente è associata ai test genetici e la chirurgia profilattica, per il solo sottogruppo di soggetti con forme neoplastiche familiari, ereditarie e geneticamente a rischio.**

La determinazione del alto rischio genetico per cancro ovarico si effettua con la diagnosi genetica della mutazioni del BRCA1 e del BRCA2.

Il BRCA1 è un 1863-aminoacido proteico con zinco, a forma di dita di guanto, che risiede nel braccio lungo del cromosoma 17q21. E' un fattore di trascrizione, relazionata con cancro della mammella (45-85%) e cancro ovarico (20-45%).

Il BRCA2 è una proteina "BRUSH I" che risiede nel cromosoma 13q12; relazionata con familiarità per cancro mammario nel 30-50% e per malattia neoplastica ovarica nel 10-20%.

BRCA1 e BRCA2 sono proteine che interferiscono nella ricombinazione del DNA, riparando difetti di trascrizione e mantenendo secondariamente la stabilità strutturale della cellula normale.

La loro mutazione, di una o tutte e due, determina una instabilità genica nucleare della cellula, permettendo l'insorgere di una trasformazione maligna.

La loro mutazione ha una penetranza variabile

### **Descrizione del meccanismo di azione della mutazione BRCA: “Cascata degli eventi”**

- a) Disfunzione per mutazione di BRCA1 e/o BRCA2
- b) Difetto di ricombinazione – riparazione del DNA
- c) Rottura cromosomale e instabilità del gene
- d) Arriva il momento del “Check-point” del ciclo cellulare (importante il ruolo del p53):

Attivazione del Checkpoint: (due possibili risultati)

- 1) Attivazione della capacità del p53 = negazione dei fattori di crescita ed interruzione dello sviluppo cellulare e conseguentemente tumorale. Apoptosi: La cellula neoplastica si auto-sopprime e non compare la trasformazione maligna = Non cancro.
- 2) Insufficienza del p53 ed altri “scudi” onco-genici = Tolleranza del errore del gene: Inibizione dell’apoptosi: Immortalità della cellula neoplastica: Accelerazione della trasformazione maligna = Cancro.

Il risultato finale agli eventi precedentemente descritti è fortemente influenzato dalla capacità di esprimersi che possiede un cromosoma. Questo fenomeno si chiama **penetranza**.

La Sindrome di Lynch II è provocata dalla mutazione di alcuni geni DNA riparativi (MSH2, MLH1, PMS1, PMS2)

Le mutazioni genetiche in generale si associano con poco più del 10% di tutte le neoplasie ovariche.

Il rischio stimato per una donna con mutazione genetica del BRCA 1 per sviluppare un cancro ovarico è del 32-84 % (la variabilità dipende della penetranza)

Per quanto riguarda la mutazioni del solo BRCA 2, il rischio è molto minore.

Con la mutazione di entrambi (BRCA 1 e BRCA 2 mutati) il rischio relativo stimato per una donna di sviluppare un cancro del ovaio è del 20 al 65%.

Con più di 400 mutazioni identificate in BRCA1 e BRCA2, con multipli polimorfismi, rendono la stima del rischio molto difficoltosa.

**E’ importante e sempre opportuno rammentare che la maggior parte delle donne che sviluppano una neoplasia ovarica (85-90 %) appartengono alla categoria di tumori sporadici, o sia SENZA relazione di familiarità.**

La storia familiare per neoplasia ovarica rappresenta un aumento del rischio nella discendenza non superiore al 6.9 %.

La storia familiare per neoplasia multiple (ad esempio: mammella + colon + endometrio + leucemie + altri) rappresenta un incremento del rischio per cancro ovarico stimato nel 21%

La familiarità in “cancro ovarico sito-specifico” è relazionata alla comparsa della neoplasia maligna ovarica in 1 su 2 soggetti (50%) nella prima discendenza (madre a figlie).

La familiarità per carcinomi della mammella ed ovarici, soprattutto per quelli insorti prima dei 50 anni di età, rende raccomandabile la proposta ad effettuare uno studio genetico per determinare eventuali alterazioni genetiche del BRCA1 – BRCA2.

L'utilizzo di **anticoncezionali orali** si è dimostrato **protettivo** contro il carcinoma ovarico, particolarmente in soggetti mutati BRCA 1 – BRCA 2.

Effettuare il test genetico in famiglie con pedigree tumorale, è anche raccomandabile per identificare i membri non mutati (cancer-free members) o sia, quelli che NON hanno un rischio genetico aumentato.

Con le nuove tecnologie di diagnosi genomiche, si è potuto osservare che in precedenza vi era una sottostima della mutazione BRCA1-BRCA2, nelle popolazione colpite da carcinoma ovarico. Oggi si considera ragionevole offrire una consulenza genetica a tutte le donne con neoplasia ovarica epiteliale invasiva non mucinosa.

Il “National Institutes of Health Consensus Conference” degli U.S.A. raccomanda la salpingo-ooforectomia profilattica a 35 anni in donne con difetti genetici che aumentino il rischio per neoplasia ovarica. Prima dei 35 anni o a completamento della famiglia o non desiderio di prole, si raccomanda effettuare controlli ecografici con sonda trans-vaginale e Ca. 125 semestralmente (tanto meglio associato al dosaggio del HE4).

La strategia di “serrata sorveglianza” purtroppo non si è ancora dimostrata capace di risparmiare vite umane, ne’ di migliorare la sopravvivenza nelle donne che si ammalano di neoplasia ovarica, tanto le diagnosi vengano effettuate all’interno, come all’esterno del programma di “surveillance follow-up program”.

Il “Consensus Cancer Genetics Studies Consortium” (a livello internazionale) propone una sorveglianza basata su controlli con ecografia trans-vaginale annuale u ogni sei mesi e controlli sierici del Ca 125 (e se possibile dell’HE4) due volte all’anno.

L’inizio del programma è previsto all’età dei 25 anni.

Dopo i 35 anni di età compiuti o prima (se si ha completato la prole), la raccomandazione ufficiale è l’ooforectomia bilaterale, per i soggetti con mutazioni del BRCA1.

E’ sempre necessaria l’asportazione delle tube nel momento dell’annessiectomia. Il dato è stato confermato dall’osservazione che il carcinoma tubario ha mostrato un aumento d’incidenza (dal 1,7 al 3% = il doppio) in centri dove si effettua correttamente la chirurgia preventiva.

Si sono riscontrati anche modificazioni istologiche precancerose a livello della tuba, senza la presenza di tumori ovarici, in donne ad alto rischio, nel momento della chirurgia preventiva.

Molti autori coincidono in segnalare un marcato aumento delle diagnosi di neoplasie ginecologiche occulte (includendo carcinomi in situ e carcinomi sierosi papillari peritoneali) al momento della chirurgia profilattica.

Il cancro della tuba si associa più frequentemente alla mutazione del BRCA1 che il cancro dell’ovaia.

La neoplasia tubarica si associa più frequentemente al BRCA1 che al BRCA2.

L'aumento del Ca 125 preoperatorio in masse pelviche, corrisponde a neoplasia tubarica nel 20% dei casi.

Da recenti studi di immunocistochimica si è osservato che nel 87% delle lesioni neoplastiche ovariche e tubariche, il Ca 125 è presente. Questo marcatore si rivela di grande utilità per monitorare il post-operatorio, durante e dopo la chemioterapia, per evidenziare precocemente eventuali recidive.

La comparsa sincrona del tumore ovarico e tubarico rappresenta solo il 10% dei casi.

La bilateralità nella neoplasia tubarica viene segnalata nel 10-25% dei casi.

La maggior parte delle neoplasie tubariche sono istologicamente: cisto-adenocarcinomi (75%) seguiti da tumori endometriodi, a cellule transizionali e carcinomi misti.

La neoplasia tubarica, come quella ovarica, mostrano una predilezione a disseminare per via peritoneale intra-addominale (per contiguità) e secondariamente per via linfatica.

### **Indicazioni ai test genetici:**

Si raccomanda uno studio genetico in soggetti con tre generazioni consecutive colpite da tumore ovarico e/o mammario, o con due o più soggetti colpiti da neoplasia ovarica in una medesima generazione con un primo grado di familiarità.

In generale, è indicata una raccolta anamnestica mirata per conoscere il pedigree oncologico familiare di tutte le donne con diagnosi di carcinoma della mammella e/o ovarico, prima della menopausa (specialmente prima dei 50 anni per mammella e dei 40 anni per ovaie).

Nelle famiglie con trasmissione genetica autosomica dominante si osserva un evento oncologico in multipli membri della famiglia, con una presentazione della neoplasia in età più giovanile, ad ogni generazione.

Quando si trova una mutazione sospetta in un membro della famiglia studiata, si dovrà cercare una specifica mutazione.

In un secondo tempo, solo in soggetti BRCA1-BRCA2 mutati, si potrà passare alla proposta di chirurgia profilattica -vs- controllo serrato.

In pazienti operate alle ovaie in cui si trovano lesioni tubarie pretumorali o carcinomi tubarici in situ o invasivi, è indicato uno studio genetico.

La consultazione genetica familiare, è indicata in donne con sindrome di Peutz –Jeghers .

L'obiettivo attuale dei test genetici è quello di determinare (diagnosticare con certezza) una mutazione del BRCA1 e BRCA2 per poter intervenire con la chirurgia profilattica e abbassare secondariamente le probabilità di morte per cancro ovarico in questi soggetti.

### **Le tre possibili risposte, ai test genetici sono:**

- a) Positiva: presenza di mutazione (Ashkenazi Jewish mutation)
- b) Dubbio: Variante con significato clinico incerto. (Polimorfismo degli aleli presenti nel 1% della popolazione generale) In generale si tende ad ignorare o non dare un peso statistico rilevante del rischio. Alcuni gruppi di scienziati preferiscono ripetere lo studio con altre metodiche e rimandare ogni proposta o decisione.
- c) Negativo: no esiste una mutazione, ed il rischio non è maggiore a quello della popolazione generale.

### **La chirurgia profilattica:**

Il termine “chirurgia profilattica” implica che le ovaie siano normali al momento del intervento.

Risulta utile tener presente che circa il 5% dei soggetti sottoposti a chirurgia ablativa preventiva hanno mostrato lesioni neoplastiche, non diagnosticate preoperatoriamente.

**Per ora, l'unica strada percorribile in prevenzione del carcinoma ovarico è rappresentata dalla salpingo-ooforectomia bilaterale, in donne ad alto rischio, determinato da sudi genetici del BRCA.**

Nelle chirurgie profilattiche (annessiectomia bilaterale) devono essere sempre asportate le tube, totalmente.

L'American College of Obstetrics and Gynecologist ha proposto dal 1999 di effettuare l'intervento quando la donna a rischio genetico ha completato la famiglia (figli) o all'età di 35 anni.

La sola salpingo-ooforectomia si ritiene, sia probabilmente una “buona parte” della chirurgia profilattica e si pensa che l'annesso - isterectomia totale, possa asportare completamente la porzione interstiziale uterina della tuba. Evento confermato da riscontri chirurgici, in alcuni casi documentati.

L'approccio chirurgico in via laparoscopica è accettabile, sempre che si rispettano i passi chirurgici e biotici necessari ad una adeguata asportazione e campionamento del materiale, da inviare in anatomia patologica.

La tecnica di elezione, oggi accettata dai maggiori centri è **l'annesso - isterectomia totale con staging semplificato**, come per tutte le donne con rischio aumentato per carcinoma endometriale (incluso la sindrome HNPCC).

**L'isterectomia** (asportazione dell'utero) **non è “mandataria”** ma dovrà essere sempre discussa nel consenso informato in più occasione perché:

A) la mutazione BRCA1 si associa ad un lieve incremento (non perfettamente documentato) di carcinomi dell'endometrio.

B) nello spessore della parete uterina, potrebbero alloggiare cellule interstiziali delle tube (potenzialmente ammalabili).

C) nel futuro della paziente (oggi solo soggetto a rischio) potrebbe rendersi necessario l'utilizzo del tamoxifene per patologia mammaria. Questa ormonoterapia per carcinoma mammario in donna castrata con utero intatto aumenta il rischio di carcinoma endometriale.

Ovviamente, la decisione per un'isterectomia va controbilanciata con i rischi chirurgici di una chirurgia maggiore.

L'ooforectomia deve considerare l'asportazione del peduncolo vascolare ovarico.

Il "sampling" linfonodale pelvico viene considerato accettabile.

Il "washing" peritoneale è da considerarsi un passo fondamentale nella chirurgia profilattica delle mutazioni BRCA per una corretta diagnosi di malattie neoplastiche peritoneali sierose papillari e non epiteliali, altrimenti non riconoscibili.

Il lavaggio peritoneale per citologia, dovrebbe ottenersi al momento dell'apertura addominale e non solo della pelvi, ma anche dalle docce coliche (Dx / Sx) e dalle aree sottodiaframmatiche.

L'omentectomia può essere considerata eccessiva, ma quella parziale o la biopsia locale o ampia (soprattutto di zone macroscopicamente sospette) è una indicazione formale.

**I tempi della chirurgia preventiva per neoplasia ovarica sono: ( laparoscopica o laparotomica )**

- 1) Lavaggio peritoneale (pelvico, addominale, docce coliche e sotto - diaframmatico)
- 2) Determinazione di aree sospette, e biopsie (possibilmente estese ed ampie) di:
  - a) pelvi,
  - b) superficie peritoneale,
  - c) cupole diaframmatiche,
  - d) docce coliche destra e sinistra,
  - e) Omento, eventuale omentectomia parziale
  - f) Linfonodi retroperitoneali, eventuale sampling.
- 3) Annesso - isterectomia -vs- Salpingo - ooforectomia ampia.
- 4) Optional: linfadenectomia pelvica e sampling aortocavale ed omentectomia.

### **Commento alla chirurgia:**

La sola castrazione produce una riduzione del rischio per il carcinoma della mammella del 50% in donne con mutazioni del BRCA1.

E' stato documentato un livello di fallimento del 2-11% per la chirurgia profilattica.

La ragione fondamentale è l'impossibilità di eliminare l'eventuale comparsa di una neoplasia primaria peritoneale.

### **Effetti collaterali:** Effetti secondari alla castrazione:

La rimozione ovarica previene oltre il 90 % dei tumori gonadici in soggetti BRCA1 mutati, ma viene proposta in età premenopausale. L'ormonoterapia sostitutiva in questa categoria di pazienti-soggetti non è unanimemente condonata.

I sintomi difficili da combattere nel post-operatorio anche tardivo sono: marcato decremento della libido, secchezza vaginale, sintomi urogenitali, caldane, crisi vasomotorie, sudorazioni, insonnia, depressione, irritabilità e cambi immotivati del umor.

L'osteoporosi è un effetto indesiderato più frequente in donne nordiche rispetto alle mediterranee.

### **Informazioni aggiuntive che riguardano l'anatomia patologica:**

Tutto il materiale prelevato, sarà scrupolosamente classificato e studiato con sezioni particolarmente fine e frequenti, cercando lesioni nascoste (si ricorda che sono presenti nel 5% dei casi).

Il materiale potrà essere sottoposto a studi particolari mirati ed a ricerche specifiche e parte del materiale chirurgico potrà essere conservato per studi futuri.

Altri aspetti genitici del carcinoma ovarico sporadico (non genetico) che potranno essere indagati:

- Mutazione in oncogene K-ras (presenti nella maggioranza dei ca. ovarici)
- Mutazione del gene TP53.
- Attivazione del erb-b2 (presenti in 1/3 delle pazienti operate per npl. ovarica)

### **Bibliografia e letteratura consigliata:**

Batista LI et al: Coordinated prophylactic surgical management for women with hereditary breast-ovarian cancer syndrome. BMC Cancer 2008 apr 14;8:101.

Beattie MS et al: Uptake, time course and predictors of risk-reducing surgeries in BRCA carriers. Genet Test Mol Biomarkers. 2009 Feb; 13 (1) : 51-6.

Beiner ME et al: The risk of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations. A prospective study. Gynecol Oncol 102:432, 2006.

Bradbury AR et al: Uptake and timing of bilateral prophylactic salpingo-oophorectomy among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. Genet Med. 2008 Mar;10(3):161-6.

Brandberg Y et al: Psychological reactions, quality of life, and body image after bilateral prophylactic mastectomy in women at high risk for breast cancer: a prospective 1-year follow-up study. *J Clin Oncol*.26 (24):3943-9. 2008 Aug. 20.

Buller RE et al: Familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 51:160,1993

Burke W et al: Recommendations for follow up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. *JAMA* 277:997,1997

Chen KTK et al: Peritoneal carcinomatosis after prophylactic oophorectomy in familial ovarian cancer syndrome. *Obstet. Ginecol* 66:935,1985.

Chene G et al: Ovarian epithelial dysplasia and prophylactic oophorectomy for genetic risk. *Int J Gynecol Cancer*. 2009 Jan;19(1):65-72.

Carcangiu ML, Radice p. Manoukian s: atypical epithelial proliferation in fallopian tubes in prophylactic salpingo-oophorectomy specimens from *brca1* and *brca2* germline mutation carriers. *Int. J Gynecol Pathos* 23 (1): 35-40, 2004.

Casey MJ & Bewtra C: Peritoneal carcinoma in women with genetic susceptibility: implications for Jewish populations. *Fam Cancer*, 2004;3(3-4):265-81.

Cass I, et al: BRCA-mutation associated fallopian tube carcinoma: a distinct clinical phenotype?. Chicago, Society of Gynecologic Oncologists. 2005

Clinical Gynecologic Oncology. DiSaia Creasman in: Hereditary cancer . P. 398. 7<sup>o</sup> Edition. Mosby-Elsevier. 2007.

Evans DG et al: Risk-reducing surgery for ovarian cancer: outcomes in 300 surgeries suggest a low peritoneal primary risk. *Eur J Hum Genet*. 2009 Apr 15. ( Epub ahead of print)

Finch A et al: Breast and ovarian cancer risk perception after prophylactic salpingo-oophorectomy due to an inherited mutation in the BRCA1 or BRCA2 gene

Folkins AK et al: A candidate precursors to pelvic serous cancer (p53 signature) and its prevalence in ovaries and fallopian tubes from women with BRCA mutations. *Gynecol Oncol*. 2008 May;109(2):168-73. Epub 2008 Mar 14.

Grindedal EM et al: Survival in women with MMR mutations and ovarian cancer: A multicenter study in Lynch Syndrome kindreds. *J Med Genet*. 2009 jul 26. (Epub ahead of print)

Gwin K et al: Insights into selected genetic diseases affecting the female reproductive tract and their implication for pathologic evaluation of gynaecologic specimens. *Arch Pathol Lab Med*. 2009 Jul;133 (7):1041-52.

Hirst JE et al: High rates of occultant fallopian tube cancer dignosed at prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy. *Int j Gynecol Cancer*, 2009 jul, 19(5): 826-9.



Kauff ND, et al: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med* 346 (21): 1609 -1615, 2002. -&- *J Clin Oncol* 2008 Mar 10; 26(8):1331-7. Epub 2008 Feb 11.

Kramer JL et al: Prophylactic oophorectomy reduces breast cancer penetrance during prospective, long term follow up of brca1 mutations carriers. *J Clin Oncol* 23:8629, 2005.

Levine DA et al: Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with brca mutations. *J Clin Oncol* 21:4222, 2003

Lu KH et al: Occult ovarian tumors in women with brca1 or 2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol* 18:2728, 2000.

Madalinska JB et al: The impact of hormone replacement therapy on menopausal symptoms in younger high-risk women after prophylactic salpingo-oophorectomy. *J Clin Oncol* 24:3576, 2006

Metcalf KA: Oophorectomy for breast cancer prevention in women with BRCA1 or BRCA2 mutations. *Womens Health (Lond Engl)*. 2009 Jan;5(1):63-8.

Morgan D et al: Cancer prevention and screening practices among at risk for hereditary breast and ovarian cancer counselling in the community setting. *Fam Canc*. 2009 Apr 4. (Epub ahead of print)

Norum J et al: Prophylactic bilateral salpingo-oophorectomy (PBSO) with or without prophylactic bilateral mastectomy (PBM) or no intervention in BRCA1 mutation carriers: a cost-effectiveness analysis. *Eur J Cancer*. 2008 May;44(7). Epub 2008 Mar 24.

Pal T et al: BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 104:2807, 2005

Pérez Segura P et al: Risk-reduction surgery in BRCA mutation carriers in a Spanish population: adherence and results. *Clin Transl Oncol*. 2008 Oct;10(10):660-4.

Piek JM et al: Histopathological characteristics of BRCA associated intraperitoneal cancer . a clinic-based study. *Fam. Cancer* 2(2): 73-78, 2003.9

Piver MS: Prophylactic Oophorectomy. Reducing the U.S. death rate from epithelial ovarian cancer. A continuing debate. *Oncologist* 1996;1(5):326-330

Powell CB et al: Risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: Role of serial sectioning in the detection of occult malignancy. *J Clin Oncol* 23: 127, 2005.

Rabban JT et al: Ovarian pathology in risk-reducing salpingo-oophorectomies from women with BRCA mutations, emphasizing the differential diagnosis of occult primary and metastatic carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 2009 Aug;33(8):1125-36.

Rebbeck TR et al: Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. *J Nat Cancer Inst*, 2009 Jan 21; 101 (2): 80-7. Epub 2009 Jan 13.

Schrag D et al: Decision analysis – effects of prophylactic mastectomy and oophorectomy on life expectancy among women with BRCA1 or BRCA2 mutation. *N. Engl J Med* 336:1465, 1997.

Shaw PA et al: Candidate serous cancer precursors in fallopian tube epithelium of BRCA1/2 mutation carriers. Mod Pathol. 2009 Jun 19. (Epub ahead of print)

Tan MB et al: Standard psychological consultations and follow up for women at increased risk of hereditary breast cancer considering prophylactic mastectomy. Hered Cancer Clin Pract. 2009 Mar 31;7(1):6.

**La firma del consenso informato alla chirurgia profilattica o la decisione per una sorveglianza serrata in soggetti a rischio per carcinoma ovarico è vincolata alla lettura, spiegazione, dibattito ed completa comprensione del presente documento.**

**Dr. Gustavo Mascotti. Medico Chirurgo. 02.70601599 – 3488400274. gus.mascotti@tiscali.it**  
**Specialista in Ostetricia e Ginecologia. Oncologia Ginecologica e Senologia.**  
Responsabile dell'Unità Operativa del Policlinico San Marco di Zingonia. (BG)