

# LA SALUTE DELL'UTERO

CONOSCERE.  
PREVENIRE.  
CURARE.

LIBERTÀ DI **SAPERE**  
LIBERTÀ DI **SCEGLIERE**



**Fondazione  
Umberto Veronesi**  
– per il progresso  
delle scienze

# LA SALUTE DELL'UTERO

CONOSCERE.  
PREVENIRE.  
CURARE.

LIBERTÀ DI **SAPERE**  
LIBERTÀ DI **SCEGLIERE**

## LE RISPOSTE DELLA SCIENZA

|  |    |  |    |
|--|----|--|----|
| DIRITTO DI PAROLA  | 6  | VACCINAZIONE ANTI-HPV.<br>LA PREVENZIONE DEL TUMORE<br>ORA È PRIMARIA                    | 29 |
| TUMORI DELL'UTERO.<br>SAPERE DI PIÙ È MEGLIO   | 8  | UN VACCINO SICURO  | 32 |
| L'UTERO  | 10 | HPV E LEGISLAZIONE.<br>COSA ACCADE OGGI IN ITALIA  | 34 |
| I TUMORI DEL CORPO DELL'UTERO  | 14 | PINK IS GOOD: IL PROGETTO DI<br>FONDAZIONE UMBERTO VERONESI<br>CONTRO I TUMORI FEMMINILI | 36 |
| TUMORI DEL CORPO DELL'UTERO:<br>DIVERSE OPZIONI TERAPEUTICHE                         | 17 | LE RISPOSTE SCIENTIFICHE<br>ALLE DOMANDE DI TUTTI  | 38 |
| I TUMORI DEL COLLO DELL'UTERO  | 19 | INFORMARSI, APPROFONDIRE,<br>LEGGERE   | 45 |
| LE TERAPIE DEI TUMORI<br>AL COLLO DELL'UTERO   | 21 | LA FONDAZIONE<br>UMBERTO VERONESI  | 46 |
| HPV. PRIMA DI TUTTO<br>CAPIAMO DI COSA SI TRATTA                                     | 23 |  |    |
| IL TEST HPV. UN PASSO<br>AVANTI NELLA PREVENZIONE DEL<br>TUMORE DEL COLLO DELL'UTERO | 26 |  |    |

### COMITATO SCIENTIFICO CHE HA PARTECIPATO AL PROGETTO

#### **MARIO PRETI**

Dirigente medico, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza, Torino

#### **CHIARA TONELLI**

Professore Ordinario di Genetica, Università Statale di Milano

#### **UMBERTO VERONESI**

Fondatore Fondazione Umberto Veronesi



Cara Amica,

come saprai ho sempre ammirato le donne, la loro energia, il coraggio che emanano ogni giorno e a cui ogni giorno ho potuto assistere durante le mie attività di medico. Non ne ho mai fatto mistero: ritengo che quello femminile sia senza dubbio il sesso forte, e che rappresenti una fonte di ricchezza insostituibile per la nostra società. Per questo motivo ho dedicato tanta attenzione alla cura della donna, e in particolare al difenderla da un nemico temibile: il tumore al seno. Una malattia particolarmente odiosa, perché diretta verso il simbolo stesso della femminilità.

Eppure c'è un altro organo, altrettanto delicato e altrettanto rappresentativo dell'identità femminile, che necessita di cura e attenzioni: l'utero, ciò che permette alla donna di diventare madre. Questo organo così importante può anch'esso sviluppare un tumore: solo in Italia si contano ogni anno più di 10 mila nuovi casi, con oltre 2.800 decessi. Eppure si tratta di tumori da cui oggi è possibile difendersi facilmente, se si presta la giusta attenzione alla prevenzione, si adotta un corretto stile di vita e si effettuano i controlli medici con regolarità. Visite ginecologiche e Pap test sono fra i più grandi alleati della salute al femminile: occasioni da non perdere per prendersi cura di sé.

I tumori del collo dell'utero meritano qualche parola in più, poiché sono quasi esclusivamente causati da alcuni ceppi di Papilloma Virus Umano, o HPV. Si tratta di un virus che si trasmette nella maggior parte dei casi attraverso i rapporti sessuali. E purtroppo le malattie a trasmissione sessuale sono quelle più difficili da comunicare: l'HIV ne è stata la concreta dimostrazione. Chi ne viene colpito si sente a disagio e fa fatica a parlarne: sono invece proprio l'omissione e il silenzio i migliori alleati dell'HPV.

Per questo abbiamo scelto di parlarne apertamente, attraverso le parole della scienza. Si tratta di un'infezione che colpisce l'80% circa delle donne (ma anche degli uomini) sessualmente attive e che la maggior parte delle volte guarisce spontaneamente. In altri casi, invece, può trasformarsi in un terribile nemico.

Mai come in questo momento è utile essere chiari: sono in fase di ampliamento progetti importanti, come la vaccinazione profilattica su migliaia di ragazze e ragazzi adolescenti, e l'introduzione di uno screening nazionale basato su uno specifico test per individuare il virus ben prima che provochi i primi danni.

Mi auguro, quindi, che la scienza possa fornirti anche questa volta tutte le informazioni necessarie ma anche le risposte alle domande che non hai mai potuto o voluto porre al tuo medico di fiducia.

*Umberto Veronesi*

Umberto Veronesi

## DIRITTO DI PAROLA

La prevenzione dei tumori genitali femminili, in particolare dell'utero, sintetizza i migliori sforzi fatti dai ricercatori, dalle adeguate campagne di informazione e da una sempre maggiore consapevolezza delle donne sulla possibilità di prevenire o diagnosticare precocemente le lesioni tumorali.

L'utero ha un'anatomia particolare che si riflette nell'epidemiologia dei tumori che lo colpiscono: la parte addominale (corpo uterino) ha prevalentemente tumori ormono-dipendenti dell'epitelio ghiandolare endometriale; la parte vaginale (cervice uterina) tumori dell'epitelio pavimentoso dipendenti dall'infezione da papillomavirus (HPV). Il Pap test ha rappresentato un vero caposaldo nella riduzione dell'incidenza dei tumori della cervice uterina, ma non può essere utilizzato per la diagnosi dei tumori endometriali.

Questa debolezza è diventata un punto di forza: ci ha spinti a comunicare come la prevenzione non sia a "senso unico", ma sia necessario responsabilizzare le donne sui sintomi, sullo stile di vita, sul prendersi cura di sé in generale. Convincerle a non aspettare che piccoli sintomi diventino più importanti, e a rivolgersi al proprio specialista di fiducia. Spiegare loro l'importanza di abbandonare abitudini alimentari e di vita che portino al sovrappeso, fattore di rischio principale per il tumore endometriale. L'importanza di non fumare e non avere abitudini sessuali che aumentino il rischio di persistenza delle infezioni da HPV.

Ed è proprio dalla scoperta che l'infezione da HPV è la causa necessaria per la maggior parte dei tumori della cervice uterina che è nato il "futuro" del Pap test.

Esiste un'evidenza scientifica, frutto di lavori collaborativi internazionali, che uno screening con test validati per individuare il DNA dell'HPV (ovvero il materiale genetico dei papillomavirus oncogeni) sia più efficace dello screening basato sul Pap test nel prevenire i tumori invasivi del collo dell'utero. Un test HPV negativo permette di allungare gli intervalli tra un esame e l'altro con maggior sicurezza rispetto a un singolo Pap test negativo. Ma un test HPV positivo non significa presenza di patologia: nella maggior parte dei casi si tratta di infezioni che si risolvono grazie al sistema immunitario senza dare lesioni. La lettura del Pap test nelle donne positive al test HPV consente, in caso di anomalie, l'invio ad eseguire un approfondimento diagnostico con la colposcopia ed eventualmente la biopsia.

Siamo in un periodo di transizione tra screening con Pap test e screening basato sul test HPV. Tuttavia è bene che quest'ultimo non venga effettuato prima dei 30 anni, quando è maggiore l'incidenza di infezioni transitorie da HPV.

Complicato? No, affascinante. Il nostro caro collega e amico Mario Sideri, all'avanguardia nella prevenzione dei tumori genitali femminili, usava spesso confrontare gli aerei degli anni '50 (gli albori dello screening con Pap test) ai Boeing dei giorni nostri (epoca del HPV test). Così come ogni pilota deve essere in grado di utilizzare al meglio la tecnologia a disposizione, ogni specialista di prevenzione deve saper offrire alla paziente il meglio per la riduzione del suo rischio di sviluppare un tumore, conducendo "l'aereo" in un aeroporto sicuro.

E i vaccini anti-HPV (bivalente, quadrivalente e, a breve anche in Italia, nonavalente) bene si inseriscono nell'orizzonte della riduzione primaria del rischio, poiché innescano una produzione di anticorpi che impedisce ai ceppi a maggior rischio oncogeno di dare infezioni persistenti e lesioni. La loro efficacia è dimostrata da studi molto rigorosi, la loro sicurezza confermata da milioni di dosi già somministrate e da una continua vigilanza degli enti preposti. Un obiettivo di protezione genitale femminile che sarà ancora più ambizioso quando la vaccinazione diventerà "universale", andando ad immunizzare anche gli uomini per prevenire i tumori genitali, anali e del cavo orale dovuti agli HPV, riducendo ulteriormente la circolazione del virus.

Ma anche allora non esisterà il rischio zero: lo screening del cervico-carcinoma dovrà essere continuato per la possibilità di lesioni causate da tipi virali non inclusi nel vaccino, e la prevenzione per i tumori del corpo dell'utero procederà su un binario parallelo sperando in altrettante novità dalla biologia molecolare e dalla diagnostica precoce.

Certamente nessun test di screening è perfetto. Ogni procedura ha le sue limitazioni.

Un insieme di informazioni costituite dalle caratteristiche della paziente e dai test eseguiti permetterà però di fornire una vera "stratificazione del rischio": distinguere le poche donne a rischio dalla maggior parte che non lo sono. Questo consentirà in caso di rischio maggiore di velocizzare i percorsi di diagnosi e cura. E permetterà alle donne a basso rischio di attendere serenamente il tempo del test successivo senza ripetizioni inutili.

Tutto potrà essere adeguato alle nuove scoperte scientifiche e dovrà sempre essere accompagnato dalla prevenzione attraverso lo stile di vita e il colloquio con il proprio medico.

Mario Preti

*Specialista in Ginecologia-Ostetricia e Oncologia Medica  
Dirigente medico, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza, Torino  
President elect International Society for the Study of Vulvo-vaginal Disease (ISSVD)*

## TUMORI DELL'UTERO. SAPERNE DI PIÙ È MEGLIO

- Cosa posso fare per prevenire i tumori dell'utero?
- Mi è stato diagnosticato un fibroma. Può peggiorare e dare luogo a un tumore maligno?
- Prendo la pillola anticoncezionale da tanti anni. Può causarmi un tumore?
- Ho ricevuto il referto del Pap test, e il mio medico mi ha prescritto anche la colposcopia. Che differenza c'è? Mi devo preoccupare?
- Mia mamma ha 61 anni, e ha appena scoperto di avere un tumore all'endometrio. Verrà anche a me?
- Sono entrata in menopausa abbastanza presto, e sto assumendo una terapia ormonale sostitutiva. Non è che questo può farmi rischiare un tumore all'utero?
- Che sintomi dà il virus HPV?
- Mi sottopongo al Pap test in modo regolare. È sufficiente per preservare la salute dell'utero?
- L'HPV si trasmette solo attraverso i rapporti sessuali?
- Ho ricevuto l'invito a far vaccinare mia figlia di 12 anni contro l'HPV. Ma è sicuro? Perché bisogna vaccinare ragazzine così giovani? Io preferirei evitare, tanto le insegnerò ad essere responsabile.
- Le donne che hanno già contratto l'HPV possono vaccinarsi comunque? E qual è il costo del vaccino?
- Perché posso far vaccinare mia figlia per l'HPV e mio figlio no?

La **salute al femminile**, specialmente quella che riguarda l'utero, è un argomento delicato e dalle tante sfumature. Abbraccia tutte le età della donna, dalle ragazze di 11-12 anni che sono oggi invitate a ricevere il vaccino contro il papillomavirus, alle giovani che assumono la pillola e che iniziano a sottoporsi al Pap test, alle donne che entrano in menopausa.

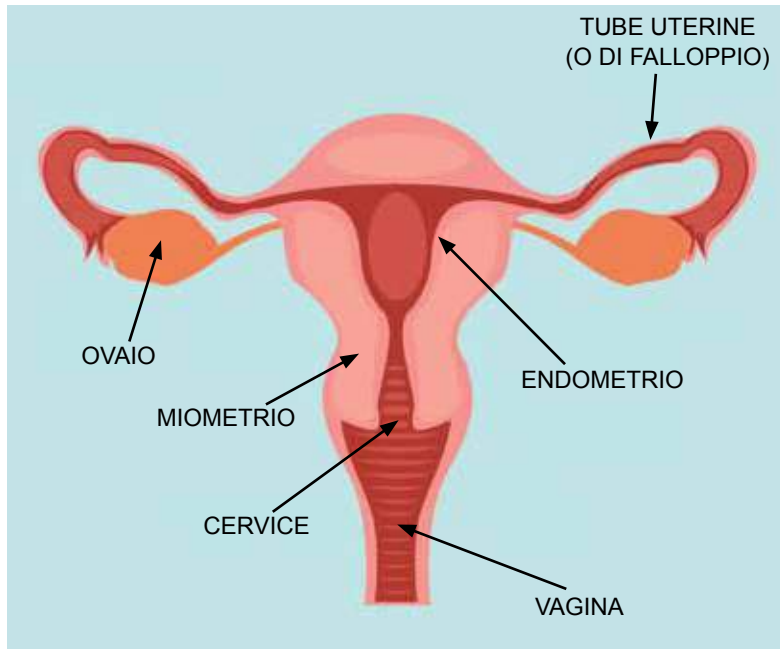
Oggi però oltre al passaparola da madre a figlia, che da sempre è il principale veicolo di informazioni sull'argomento (oltre ovviamente al medico di famiglia o al ginecologo), siamo bombardati da notizie di ogni tipo provenienti da televisione e internet, che se da un lato hanno contribuito a far cadere il tabù che permeava certi temi e ne ha favorito una discussione più libera, hanno anche purtroppo messo in circolazione tante informazioni scorrette e infondate.

La salute dell'utero, argomento storicamente "tipicamente femminile", è oggi **importante anche per gli uomini**. Anche loro sono spesso portatori asintomatici del papillomavirus che in alcuni casi può essere pericoloso non solo per le donne ma anche per loro stessi, padri di ragazze che si affacciano oggi all'adolescenza scoprendo così anche la sfera sessuale. Saperne di più è quindi meglio, per tutti.

Grazie ai risultati in ambito scientifico si può fare molto per prevenire e altrettanto per promuovere un atteggiamento consapevole. A partire dall'ambito familiare...



## L'UTERO



Se il seno rappresenta il simbolo “esteriore” della femminilità, l’utero ne è l’essenza interiore e profonda, e incarna una componente fondamentale dell’essere donna: la possibilità della maternità, di generare nuova vita attraverso il proprio corpo.

L’utero, infatti, organo cavo a forma di imbuto posto nel basso ventre, è la parte dell’apparato riproduttivo femminile che accoglie l’embrione prima e il feto poi e ne permette la crescita durante una gravidanza.

È costituito da una parte centrale, il cosiddetto **corpo** dell’utero, collegato nella sua estremità superiore alle tube di Fallopio (che a loro volta portano alle ovaie), e da un canale inferiore, il **collo o cervice**, in collegamento con la vagina.

Il **corpo dell’utero costituisce la parte dell’organo preposta ad ospitare le gravidanze**, ed è formato da due strati di tessuti diversi, ciascuno con la sua funzione.

Il **miometrio** è lo strato muscolare esterno che consente all’utero di contrarsi per il parto.

L’**endometrio** è invece il tessuto rivolto verso la cavità uterina che, durante l’età fertile, ogni mese si ispessisce per permettere a un eventuale embrione di insediarsi, e che in mancanza di fecondazione si sfalda e viene espulso dando luogo alla **mestruazione**.

### QUANDO L’UTERO SI AMMALA

Come tutti gli organi, anche l’utero può essere colpito da forme tumorali. I tumori uterini più frequenti sono fortunatamente **benigni**, non si diffondono cioè ai tessuti circostanti o altri organi sotto forma di metastasi e generalmente non costituiscono un pericolo grave. Fra i più comuni si trovano i **fibromi**, che colpiscono oltre il 25% delle donne sopra i 30 anni, l’**endometriosi** (causa principale di dolore pelvico cronico) e i **polipi endometriali** (frequenti soprattutto in vicinanza della menopausa)

### LEIOMIOMI (O FIBROMI)

I **leiomiomi**, denominati anche **fibromi**, sono tumori benigni che originano dal **miometrio**. Appaiono come lesioni ben circoscritte, rotondeggianti, di consistenza elastica con caratteristico aspetto vorticoide dei fasci muscolari. Possono presentarsi come piccoli noduli o masse occupanti quasi tutta la pelvi. I leiomiomi sono classificati in base alla loro posizione: **intramurali** se compresi nello spessore del miometrio, **sottomucosi** sotto l’endometrio o **sottosierosi** sotto la sierosa (la parte più esterna dell’utero). Essendo estrogeno- e progesterone-dipendenti, si sviluppano **durante l’età riproduttiva** e regrediscono fino a trasformarsi in masse calcifiche dopo la menopausa.

Sebbene spesso asintomatici, possono causare sanguinamenti uterini anomali, mestruazioni abbondanti, dolore addominale e, in alcuni casi, infertilità.

Spesso vengono individuati con l’esplorazione pelvica grazie al riscontro di un utero aumentato di volume, e all’ecografia transvaginale appaiono come masse uterine con un anello di vascolarizzazione periferico. Le terapie mediche prevedono l’utilizzo di **contraccettivi orali, di agonisti GnRH** o più recentemente di **ulipristal acetato**.

I trattamenti chirurgici a disposizione sono l’asportazione del mioma (**miomectomia**) attraverso un’incisione addominale o per via laparoscopica, l’**isteroscopia operativa** per i leiomiomi sottomucosi, l’**embolizzazione** dei vasi che nutrono il mioma. Il medico curante proporrà le migliori prospettive terapeutiche valide per il singolo caso.

## L'ENDOMETRIOSI

L'**endometriosi** consiste nella presenza di tessuto endometriale (tipico della parte interna dell'utero) al di fuori dell'utero (in particolare ovaia e tube). È una delle cause più comuni di dolore pelvico cronico.

In fase precoce può causare dolore ciclico durante le mestruazioni; con la progressione della malattia il dolore può diventare cronico, accompagnato da dolori durante i rapporti sessuali e lo svuotamento dell'intestino. I focolai endometriosici rispondono agli effetti ormonali del ciclo mestruale: per questa ragione vanno soggetti a **piccoli sanguinamenti** localizzati, che a loro volta provocano **reazioni infiammatorie, danni tissutali, fenomeni cicatriziali e formazione di aderenze**.

La diagnosi presuntiva può essere eseguita con l'ecografia, quella definitiva con la laparoscopia e l'esame istologico. Spesso, in caso di sospetto clinico, prima della diagnosi laparoscopica viene tentata la terapia medica con **estro-progestinici** senza fase di sospensione, **progestinici, Danazolo o agonisti GnRH**.

La terapia chirurgica può consistere nella **cauterizzazione o asportazione** delle lesioni endometriosiche, e ha un tasso di successo che può andare dal 45 al 85%. In casi più severi può essere necessario ricorrere alla rimozione di tratti di intestino e di uretere.

## I POLIPI ENDOMETRIALI

I **polipi endometriali** sono costituiti da masse di dimensioni variabili fino ad alcuni centimetri che protrudono nella cavità endometriale. Possono presentarsi a qualsiasi età e solitamente si manifestano con un sanguinamento uterino anomalo. Istologicamente possono essere costituiti da endometrio funzionante o iperplasia di tipo cistico.

La stragrande maggioranza dei polipi endometriali ha caratteristiche istopatologiche **benigne**; raramente possono essere sede di lesioni premaligne o maligne, come l'iperplasia atipica o l'adenocarcinoma.

La diagnosi può essere eseguita mediante ecografia transvaginale e l'ultrasonoisterografia (nella quale viene immessa una soluzione all'interno dell'utero durante l'esame ecografico). Tuttavia la diagnosi certa si raggiunge solo con l'**isteroscopia**, fondamentale nel predire l'istologia del polipo mediante l'esecuzione di biopsie mirate, e di conseguenza cruciale nell'eventuale programmazione terapeutica. La **polipectomia isteroscopica** è considerata il trattamento di scelta, poiché consente la **completa rimozione** alla base di impianto del polipo e la definizione istologica definitiva, a differenza del raschiamento che ha un più basso tasso di successo e molto spesso asporta anche l'endometrio circostante.

## LA SPIRALE, NON SEMPRE INDICATA PER CHI HA PATOLOGIE DELL'UTERO

La spirale è un dispositivo contraccettivo da inserire in utero, spesso scelto in alternativa alla pillola o ad altri sistemi di prevenzione di gravidanze non desiderate. La spirale viene posizionata nell'utero dal ginecologo attraverso dispositivi monouso che permettono di oltrepassare la cervice uterina ed entrare nel corpo dell'utero.

Esistono due tipi di spirale: quelle ormonali e quelle al rame. Le **spirali a base di ormoni** funzionano attraverso il rilascio progressivo di piccole quantità di progesterone, mentre le **spirali al rame** basano le loro proprietà spermicide sul rilascio di ioni causato dal metallo di cui sono ricoperte: entrambe garantiscono un'**efficacia contraccettiva di circa 3-5 anni a seconda dei preparati**.

Le spirali sono solitamente indicate per donne che abbiano già avuto almeno una gravidanza e che cerchino una soluzione a lungo termine, ma tendono ad essere **sconsigliate nelle pazienti con fibromi uterini o polipi**, che possono impedire l'installazione corretta e dare effetti collaterali come aumento delle perdite mestruali e perdite ematiche tra un ciclo e l'altro. La **spirale a rilascio ormonale** può trovare indicazione nella riduzione della quantità del ciclo mestruale in pazienti con mestruazioni molto abbondanti, una volta che la causa è stata riconosciuta.

Naturalmente, è essenziale che ogni donna valuti **la soluzione migliore col proprio ginecologo** di fiducia.

## I TUMORI DEL CORPO DELL'UTERO

Non sempre i tumori che colpiscono il corpo dell'utero sono benigni: in Italia si stima che ogni anno circa **8000 donne** ricevano una diagnosi di tumore maligno: si tratta della quinta neoplasia più frequente nella popolazione femminile.

Ciascuno strato del corpo uterino può sviluppare un diverso tipo di tumore maligno, con caratteristiche e indicazioni terapeutiche specifiche.

L'endometrio è quello più colpito: gli **adenocarcinomi** sono la forma di neoplasia ginecologica più frequente e tendono a svilupparsi **dopo la menopausa**, soprattutto dai 60 anni in poi. Nell'80% dei casi questi tumori sono di tipo endometriode, dovuti ad una crescita incontrollata delle ghiandole dell'**endometrio**, mentre più raramente (nel 5% o meno dei casi) emergono forme più aggressive come adenocarcinomi **papillari o a cellule chiare**, così chiamati per le caratteristiche che li distinguono al microscopio. Possono presentarsi anche forme con caratteristiche miste fra le varie tipologie.

Lo strato muscolare e connettivo del corpo uterino può invece dare luogo allo sviluppo di **sarcomi**, più rari ed eterogenei. In particolare i **leiomiosarcomi** originano nel miometrio e comprendono circa il 2% di tutti i tumori del corpo dell'utero, mentre i **sarcomi endometriali stromali** nascono nel tessuto connettivo che fornisce supporto all'endometrio e rappresentano l'1% dei tumori uterini.

Esistono inoltre forme che presentano caratteristiche miste tra adenocarcinomi e sarcomi, definite **carcinosarcomi uterini**.

### I FATTORI DI RISCHIO PER I TUMORI DEL CORPO DELL'UTERO

Il primo, come per la maggioranza dei tumori, è **l'età**: più si invecchia e maggiori sono le probabilità che qualche cellula del nostro organismo "impazzisca" dando origine a un tumore. La nulliparità (non aver avuto figli) e la menopausa tardiva sono due ulteriori elementi di rischio.

Ma ci sono anche altri fattori che aumentano il rischio, e molti sono collegati alle nostre scelte e allo stile di vita, ad esempio **l'obesità e il diabete**: donne obese o diabetiche hanno un rischio rispettivamente tre e quattro volte più alto di contrarre un tumore endometriale rispetto a donne non diabetiche e normopeso.

Inoltre, essendo l'utero strettamente dipendente dall'azione degli **ormoni femminili**, anche altri fattori come la **comparsa precoce delle mestruazioni, una menopausa tardiva, l'assenza di gravidanze e l'assunzione di terapie ormonali sostitutive a base di soli estro-**

**geni** (usate ad esempio all'insorgenza della menopausa) possono aumentare il rischio.

Al contrario, **l'assunzione di estrogeni combinata a progesterone**, come nel caso della **pillola anticoncezionale**, non sembra aumentare il rischio di contrarre un tumore all'utero e anzi sembrerebbe avere un'**azione protettiva**.





## OCCHIO AI SINTOMI

Spesso i tumori del corpo uterino comportano **sintomi fin dagli stadi precoci**, e possono pertanto essere diagnosticati subito e trattati al meglio: per questo motivo di solito la prognosi è buona e la **sopravvivenza può superare il 90%**, a seconda della posizione, della tipologia e dello stadio.

Nel caso in cui comparissero **sanguinamento anomalo** (non ascrivibile al ciclo mestruale normale), **perdite vaginali o dolore nella zona pelvica**, è bene consultare con tempestività il proprio medico o ginecologo di fiducia.

## COME VIENE DIAGNOSTICATO IL TUMORE ALL'UTERO?

In presenza di sintomi sospetti è importante non aspettare e rivolgersi a un ginecologo: non è detto che siano la spia di un tumore, ma solamente un professionista potrà, tramite una visita, valutare la situazione e nel caso decidere di procedere con ulteriori esami diagnostici.

I test diagnostici attraverso cui verificare la presenza di un tumore dell'endometrio possono essere molteplici:

- **l'ecografia transvaginale**: esame assolutamente indolore che valuta lo spessore e le caratteristiche della mucosa endometriale suggerendo successivi approfondimenti diagnostici;
- **il raschiamento della cavità uterina** (anche chiamata **dilatazione e curettage**) tramite dilatazione del collo dell'utero e il raschiamento della parete endometriale (procedura generalmente condotta sotto sedazione o anestesia).

In caso di presenza di tumore è importante valutarne l'estensione.

I tumori del corpo dell'utero sono in genere classificati secondo **quattro stadi**: al primo stadio la massa è confinata al corpo uterino; al secondo il tumore ha raggiunto la cervice uterina, pur essendo ancora limitato all'utero; al terzo ha invaso altre zone dell'area pelvica; al quarto stadio il tumore si è diffuso nell'addome (vescica/retto) e può aver metastatizzato in tessuti distanti (come polmoni e ossa).

## TUMORI DEL CORPO DELL'UTERO: DIVERSE OPZIONI TERAPEUTICHE

Quello **chirurgico** è sicuramente l'approccio terapeutico più frequentemente adottato in caso di tumori del corpo dell'utero. Trattandosi di tumori che insorgono soprattutto nel periodo post-menopausa, la scelta consigliata è generalmente **l'isterectomia** (l'asportazione dell'organo, compresa la cervice). L'operazione può essere condotta attraverso il canale vaginale, incidendo la parete addominale o per via laparoscopia o robotica.

A seconda dello stadio tumorale, il chirurgo potrà consigliare oltre all'asportazione dell'utero anche l'asportazione della parte superiore della vagina e dei linfonodi pelvici e lomboaortici che drenano linfa dal tumore.

Nei rari casi in cui questi tumori insorgono in donne ancora fertili che vogliono avere dei figli, è possibile **valutare un approccio conservativo** che vada a rimuovere la massa tumorale in maniera più circoscritta, facendo seguire all'operazione una serie di **controlli intensivi e terapie mediche**.

In base ai fattori di rischio individuati per ciascuna paziente e alle caratteristiche del tumore, possono venire adottate anche altre opzioni terapeutiche, anche in abbinamento all'intervento chirurgico.

Con la **radioterapia** le cellule tumorali vengono colpite con radiazioni ad alta energia: può essere **esterna** se somministrata da una macchina esterna alla paziente o **interna** se una piccola fonte radioattiva viene posta all'interno della vagina per rilasciare le radiazioni gradualmente.

La **chemioterapia** mira invece a distruggere le cellule cancerose attraverso l'assunzione di farmaci per via orale, endovenosa o intramuscolare.

Infine, nei casi in cui dall'analisi istologica sia emerso che il tumore presenti particolari recettori per gli estrogeni o per i progestinici, è possibile considerare l'**ormonoterapia (o terapia ormonale)**, ovvero la somministrazione di ormoni a cui il tumore è sensibile e che ne bloccano la crescita.



### PILLOLA ANTICONCEZIONALE E TUMORE DELL'UTERO SONO COLLEGATI?

La pillola anticoncezionale è un **farmaco contraccettivo** che combina l'azione di due ormoni, estrogeno e progestinico, per bloccare il meccanismo dell'ovulazione. È utilizzata **da più di 100 milioni di donne nel mondo**, e può essere prescritta anche per il trattamento di patologie come l'endometriosi, la sindrome dell'ovaio policistico e la dismenorrea (che comporta mestruazioni particolarmente dolorose). In passato si riteneva che l'uso continuato della pillola potesse favorire l'insorgenza di determinati tipi di cancro, come quello al seno, all'utero e alle ovaie. Fortunatamente, studi più recenti, hanno chiarito che la pillola può avere invece **un'azione protettiva** nei confronti di vari tumori. In particolare il contraccettivo aiuterebbe a ridurre il rischio di **cancro dell'endometrio** del 25% ogni 5 anni di assunzione: una protezione che può durare fino a 30 anni dopo la sospensione del farmaco. La pillola sembra inoltre aiutare a prevenire il **tumore delle ovaie e del colon retto**, mentre incide poco sul rischio di **tumore al seno**.

È necessario ricordare che la pillola anticoncezionale può aumentare il rischio di **patologie cardiovascolari**, e il suo uso va quindi attentamente valutato insieme al proprio medico.

## I TUMORI DEL COLLO DELL'UTERO

Non solo il corpo dell'utero, che costituisce la gran parte della massa dell'organo, si può ammalare di tumore, ma anche il **collo, o cervice**, che è la porzione di utero direttamente in contatto con l'ambiente esterno attraverso la vagina.

Come il corpo dell'utero, anche il collo è composto da diversi tessuti con funzioni specifiche. La parte a contatto con l'esterno, costituita da cellule squamose, è chiamata **ectocervice**, mentre quella rivolta verso l'interno è detta **endocervice** ed è composta da cellule ghiandolari. Ciascuno di questi due tipi di cellule può dare origine a tumori diversi: le cellule dell'ectocervice a carcinomi di cellule squamose, che costituiscono l'80% dei tumori alla cervice uterina, mentre dalle cellule ghiandolari dell'endocervice può svilupparsi un **adenocarcinoma**. In casi più rari (circa il 5%) possono insorgere tumori con caratteristiche miste fra i due tipi, chiamati **carcinomi adenosquamosi**.

Ogni anno in Italia più di 2000 donne scoprono di essere affette da un tumore del collo dell'utero, e in circa la metà dei casi si tratta di donne **tra i 35 e i 55 anni**: il tasso di sopravvivenza a 5 anni è del **70%**. Molto più frequenti sono i casi in cui viene diagnosticata una lesione pre-cancerosa benigna: sono circa 130 mila all'anno.

### UN TUMORE PROVOCATO DA UN VIRUS: HPV

Il principale fattore di rischio per i tumori del collo dell'utero è l'infezione da parte di alcuni tipi di **Papilloma virus umano (HPV)**, trasmessi per via sessuale. Nella maggior parte dei casi il virus viene col tempo eliminato dal sistema immunitario senza dare lesioni. In una minoranza di donne l'HPV può persistere per molti anni o anche per tutta la vita. La persistenza per molto tempo di alcuni ceppi di HPV ad alto rischio non contrastata dal sistema immunitario, può portare alla degenerazione verso una lesione preinvasiva e successivamente tumorale invasiva del collo dell'utero.

Possono contribuire allo sviluppo dei tumori altri fattori di rischio come il fumo, un alto numero di partner sessuali, l'immunosoppressione da farmaci e la **predisposizione familiare** (indicata dalla presenza di parenti stretti a cui sia stato diagnosticato un tumore alla cervice uterina).

### IL PAP TEST: UNA GRANDE ARMA DI DIAGNOSI PRECOCE

I tumori del collo dell'utero sono in **genere asintomatici** nelle loro fasi iniziali (anche se possono a volte dare luogo a perdite vaginali o sanguinamento). Ecco perché è importante sottoporsi regolarmente al **Pap test**: si tratta di un semplice test nel quale il canale vaginale viene diva-

ricato con uno speculum per consentire il **prelievo di alcune cellule dalla cervice** con una spatolina ed uno spazzolino conico. L'esame può essere condotto durante una normale visita ginecologica, dura pochi secondi e in genere comporta un **fastidio minimo**. Le cellule prelevate vengono successivamente **analizzate al microscopio**, e nel caso non vengano riscontrate anomalie e la donna non abbia avuto precedenti esami positivi, l'esame può essere ripetuto **dopo tre anni**.

Se dal Pap test emergono sospetti viene consigliata la **colposcopia**, un ulteriore esame ambulatoriale (anche in questo caso veloce e indolore), nel quale il collo dell'utero viene illuminato e osservato ad ingrandimento grazie ad uno strumento chiamato colposcopio.

Nelle prossime pagine parleremo del **HPV test** e di come stia rivoluzionando la prevenzione dei tumori della cervice uterina. Tuttavia il Pap test e la colposcopia manterranno un ruolo fondamentale nella diagnostica.

Nel caso in cui la diagnosi sia di un tumore già invasivo confermi la presenza di un tumore, vengono prescritti ulteriori esami per verificare l'estensione della neoplasia, come la **risonanza magnetica dell'area pelvica (RMN)**, la **Tomografia Assiale Computerizzata (TAC)** o la **Tomografia ad Emissione di Positroni (PET)**.

## LE TERAPIE DEI TUMORI AL COLLO DELL'UTERO



Come per i tumori del corpo uterino, anche quelli della cervice sono classificati in **quattro stadi** secondo il loro grado di avanzamento: nel primo stadio è strettamente limitato alla cervice uterina; nel secondo stadio è esteso oltre l'utero (vagina, parametri), ma non alla parete pelvica o al terzo inferiore della vagina; nel terzo stadio si estende alla parete pelvica e/o coinvolge il terzo inferiore della vagina e/o causa idronefrosi; nel quarto stadio ha superato la parete pelvica ed ha coinvolto la mucosa della vescica o del retto o ha dato metastasi a distanza.

A seconda dello stadio in cui il tumore viene diagnosticato, ma anche dell'età e dello stato di salute della paziente, la scelta terapeutica può essere diversa.

L'**approccio chirurgico** varia in base all'estensione del tumore: la cosiddetta **conizzazione**, asporta un'area conica del collo uterino che

comprende tutto il tumore e può essere eseguita con metodiche chirurgiche tradizionali (bisturi) o con radiofrequenza o con laser.

Queste tecniche possono essere messe in campo quando il tumore sia stato scoperto in fase precoce (al primo stadio), e permettono di conservare la funzionalità della cervice e la possibilità di una gravidanza. Qualora invece la neoplasia si sia diffusa, è necessario ricorrere all'**isterectomia** (la rimozione dell'utero e dei tessuti adiacenti) con asportazione dei linfonodi che drenano la linfa dalla cervice uterina per verificarne l'eventuale compromissione tumorale.

Inoltre, come per i tumori del corpo dell'utero, anche per quelli della cervice è possibile che lo specialista consigli altre opzioni, da sole o a supporto prima o dopo un intervento chirurgico: la **radioterapia**, anche in questo caso esterna o interna, o la **chemioterapia** (solitamente somministrata negli stadi più avanzati).

#### PAP TEST: QUANDO E COME

Quello del Pap test è un programma di screening ormai ampiamente consolidato che in Italia include tutte le **donne dai 25 ai 65 anni**. È il principale strumento per salvaguardare la salute del collo dell'utero: un esame veloce e poco fastidioso che, se negativo, va ripetuto **ogni 3 anni**.

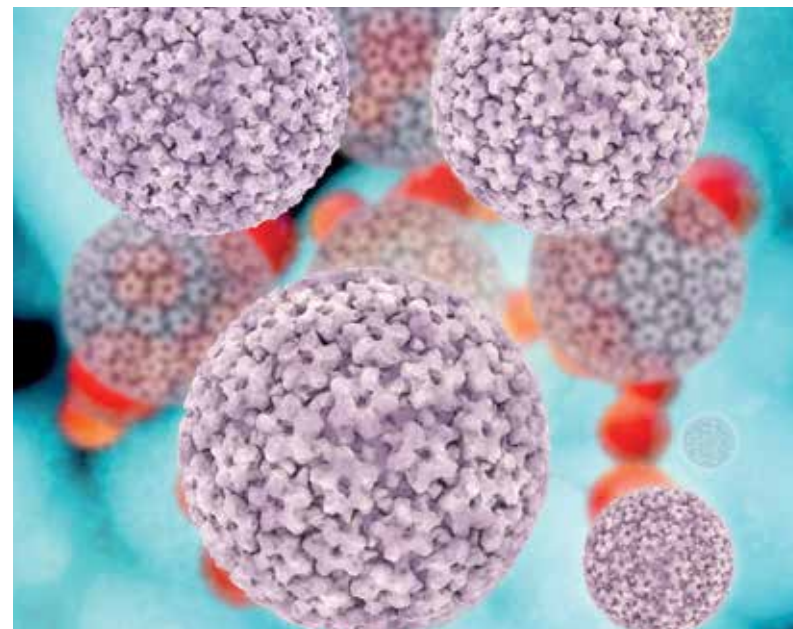
Questo tipo di screening rientra nei Livelli Essenziali di Assistenza, e solitamente si viene quindi invitate a partecipare gratuitamente tramite **lettera inviata dalla propria ASL di competenza** con indicazioni sull'appuntamento e sulle modalità con cui viene eseguito il test.

È necessario che l'esame venga eseguito in assenza di mestruazioni ed evitando rapporti sessuali o l'utilizzo di lavande vaginali nei due giorni precedenti.

Il Pap test può essere effettuato anche da chi sia in gravidanza, anche se in questi casi è bene informare il medico della propria condizione.

Teniamo presente che oggi il Pap test non è l'unica arma a nostra disposizione: il HPV test ne rappresenta un degno erede.

## HPV. PRIMA DI TUTTO CAPIAMO DI COSA SI TRATTA



L'HPV (**Human Papilloma Virus**, ovvero virus del papilloma umano) è una famiglia di virus che comprende **oltre 150 ceppi**. Questi si dividono in **cutanei e mucosali** a seconda che infettino cute o mucose, dove per mucosa si intende la pelle delicata che riveste la cavità orale, la congiuntiva, parte del pene, l'ano, la vagina, parte della vulva e la cervice uterina.

Il virus si trasmette da persona a persona **attraverso piccole lesioni dell'epitelio**. L'HPV è così comune che si stima che la maggior parte degli individui abbia avuto contatti con il virus nel corso della propria vita e che, di conseguenza, maschi e femmine siano stati, almeno per un periodo, portatori del virus in modo inconsapevole. È riscontrato anche nei bambini e si ritrova sulla cute dei neonati subito dopo la nascita.

La presenza del virus non si associa a sintomi specifici, e passa nella maggior parte dei casi totalmente inosservata. Dopo un periodo di 18-24 mesi dal contagio non è più rintracciabile con i comuni test, ma alcuni dati fanno pensare che rimanga nell'organismo in forma latente senza dare traccia.

Tuttavia nel caso di alcuni specifici ceppi, di cui parleremo nel prossimo paragrafo, il virus è stato riconosciuto come **la causa del 99,7% dei**

### tumori del collo dell'utero.

Questa scoperta eccezionale, che collega l'HPV al tumore del collo dell'utero rappresenta un vantaggio inimmaginabile per la scienza: verificare la presenza del virus grazie ad analisi *ad hoc* e promuovere una campagna di informazione e vaccinazione profilattica avrà come conseguenza una **netta diminuzione dei decessi dovuti a questa forma di tumore.**

Operare in tal senso, grazie allo screening preventivo e alla vaccinazione, è un dovere di tutto l'ambito sanitario mondiale ma anche di ogni singolo cittadino, in particolare di ogni donna che potrà garantirsi così un percorso di salute.

### UN VIRUS CHE INCONTRIAMO TUTTI

Spesso è asintomatico e chi entra in contatto con questo virus non ne è consapevole: ma l'infezione da HPV riguarda la maggior parte di noi, a qualunque età dopo l'inizio dell'attività sessuale e in qualunque parte del mondo. Si calcola che il Papilloma Virus Umano sia diffuso in una percentuale altissima di persone ed è dimostrabile una infezione attuale o pregressa in **almeno 80% degli individui sani, maschi e femmine.**

Il picco di infezione nella cervice uterina appartiene alle giovani dai **20 ai 25 anni di età.** Muoversi subito in ottica preventiva è il primo obiettivo del mondo scientifico.

Ogni anno **nel mondo sono 530.000 le donne alle quali è diagnosticato il tumore al collo dell'utero, circa 60.000 in Europa e più di 2000 in Italia.** E non solo. L'infezione può provocare altre malattie quali condilomi genitali, lesioni precancerose, neoplasie anogenitali e orofaringee anche negli uomini. Grazie alle ricerche cliniche sull'HPV salvaguardare la vita delle donne è più semplice: basta conoscere il virus e parlarne apertamente con il proprio medico di fiducia.

### NON TUTTI I VIRUS HPV SONO UGUALI

Come abbiamo già detto, la famiglia di virus HPV comprende più di 150 tipi virali. Tra i circa 40 tipi denominati mucosali, **14** sono stati definiti **oncogeni ad alto rischio** (cioè in grado di promuovere la formazione di un tumore) per il genere umano e sono responsabili della quasi totalità dei tumori al collo dell'utero. In particolare i tipi **16 e 18** da soli provocano più del 70% di questo particolare tumore. Il tipo 16 è responsabile anche di tumori della vagina, del pene, dell'ano e di circa il 30% dei tumori della vulva e del cavo orale.

Anche i tipi **31, 33, 45, 52, 56 e 58** risultano essere responsabili di lesioni pretumorali e tumorali. Per quanto riguarda gli altri tipi del virus, **12** sono generalmente considerati a basso rischio: possono portare infatti ad **alterazioni benigne** facilmente curabili e che solo eccezionalmente evolvono in neoplasie.

Tra i tipi di HPV coinvolti nelle patologie benigne a carico dell'apparato riproduttivo come i condilomi vi sono il **6 e l'11**. Questi sono coinvolti nel 90% dei condilomi genitali, escrescenze della pelle e delle mucose che colpiscono entrambi i sessi causando disagio e imbarazzo.

Questa suddivisione ha portato medici e ricercatori a concentrare gli studi sui virus più frequenti e pericolosi: i vaccini, ad esempio, sono diretti tutti contro i tipi 16 e 18, e alcune preparazioni anche contro i tipi 6,11 (quadrivalente) ed una anche contro gli HPV 6,11,16,18, 31,33, 45, 52, 58 (nonavalente).

Ma la ricerca scientifica non si ferma mai: soprattutto quando si tratta di salvaguardare la vita di milioni di persone nel mondo.

## IL TEST HPV. UN PASSO AVANTI NELLA PREVENZIONE DEL TUMORE DEL COLLO DELL'UTERO



Pur ricordando che nella maggior parte dei casi, dopo un'infezione transitoria, l'HPV non viene più rilevato dai test e spesso viene eliminato dal sistema immunitario senza lasciare problemi, è comunque utile ricordare che **una percentuale di donne non elimina il virus**, risulta persistentemente positiva ai test ed è quindi esposta al rischio di sviluppare anomalie cellulari al collo dell'utero.

Da alcuni anni sono stati commercializzati test per il papillomavirus (HPV test), che consentono di **rilevare la presenza del virus tramite la ricerca del suo DNA** anche prima che questo possa causare un tumore al collo dell'utero, o comunque manifestazioni di anomalie cellulari (che sono quelle rilevabili col Pap test). Un successo importante per il mondo della medicina: **rilevare con grande anticipo la presenza del virus, anche asintomatico**, consente di impostare correttamente un eventuale percorso di sorveglianza o di terapia per risolvere efficacemente il problema.

Ma cosa significa, davvero, essere positivi all' HPV test? Prima di tutto è importante comprendere che **la positività non significa necessariamente che una donna svilupperà nel tempo un tumore**. Consente invece al medico di effettuare tutti i controlli necessari per evidenziare la presenza di un'alterazione al collo dell'utero e di sottoporre la paziente ad ulteriori esami programmati nel tempo

per rilevare in anticipo la formazione di qualsiasi anomalia. Il virus può scomparire comunque nel corso di poco tempo, ma è bene tenere sotto controllo se questo avviene.

**L'HPV test** si effettua come un normale Pap test: prelevando un **campione di cellule dal collo dell'utero**; il campione viene quindi immerso in un liquido per essere trasportato in laboratorio ed analizzato, alla ricerca della presenza del DNA del virus all'interno delle cellule della cervice. In alcune regioni italiane il test dell'HPV è stato introdotto nello screening primario, sostituzione del Pap test, rendendo **l'Italia uno dei primi paesi impegnato ad aggiornare gli esami di screening primari su questo fronte**. Inoltre, come indicato nel Piano Nazionale di Prevenzione 2014-2018, tutti i programmi di screening primari in Italia dovranno **passare in maniera progressiva dal Pap test all'HPV test**, entro il 2018.

Molti altri stati stanno studiando la modalità di introduzione dell'HPV test al posto o in associazione al Pap test.

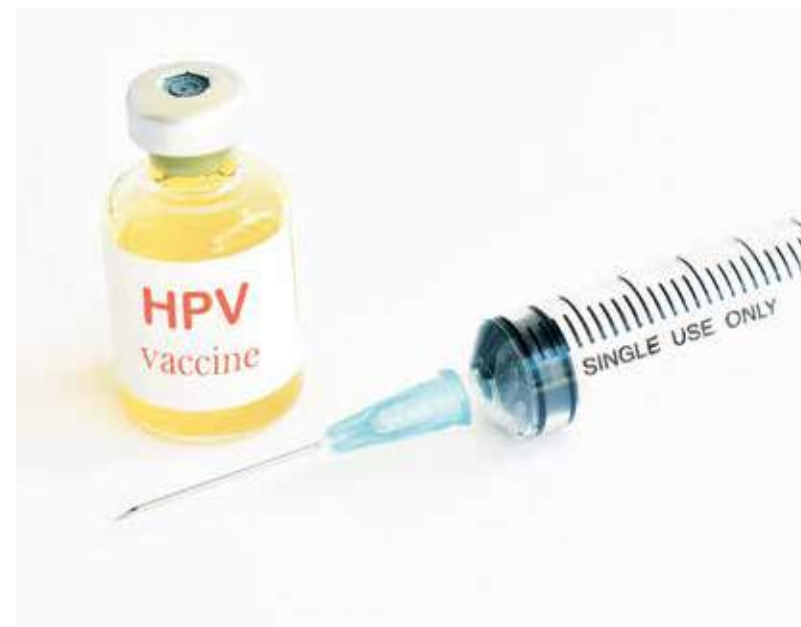
**Nei paesi in via di sviluppo**, a corto di risorse per la salute, **un solo HPV test nella vita** delle donna si è dimostrato in grado di **ridurre la mortalità da tumore cervicale del 50%**: l'HPV test rappresenta per i paesi più poveri l'unica prospettiva economicamente sostenibile per la prevenzione di questo tumore.

Esistono molti HPV test in commercio ma solo alcuni sono considerati clinicamente validi, soprattutto nel caso siano utilizzati per lo screening. Prima di eseguire un HPV test è quindi importante accertarsi che sia utilizzato un test adeguato, consultandosi col proprio ginecologo di fiducia.

### L'HPV TEST È EFFICACE, MEGLIO DEL PAP TEST. LO DICE LA SCIENZA

Uno studio del 2014, coordinato da un italiano e pubblicato sull'autorevole rivista scientifica *The Lancet*, ha coinvolto per 8 anni più di 170.000 donne tra i 30 e i 64 anni per verificare se l'HPV test fosse in grado di proteggere dal tumore meglio del Pap test. I risultati hanno dimostrato come l'HPV test riesca ad individuare più alterazioni precancerose del collo dell'utero rispetto al Pap test, anticipandone la diagnosi. In questo modo, per chi è negativo all'HPV test si possono **allungare gli intervalli di tempo tra un controllo ed il successivo**, fino a 5 anni. La pubblicazione dei risultati di questo studio e di altri grossi studi internazionali ha portato a cambiare la linea guida americana sull'uso del Pap test, non più una volta all'anno, ma in associazione con il HPV test una volta **ogni 3-5 anni**. L'eliminazione del Pap test annuale nello screening di popolazione è una grande rivoluzione nel campo della prevenzione e la dimostrazione che la scienza è in grado di fornire **strumenti preventivi così potenti da rendere i controlli meno frequenti**, con grande risparmio di tempo, energie e risorse economiche da parte dei sistemi sanitari nazionali, pur senza intaccare la salvaguardia della salute di ogni cittadino.

## VACCINARSI CONTRO HPV. LA PREVENZIONE DEL TUMORE ORA È PRIMARIA



Contro un virus così potenzialmente pericoloso la ricerca scientifica ha individuato una **soluzione semplice**: oltre all'HPV test, utile per individuare la presenza e segnalare quindi a chi risulta positivo la possibilità di eseguire un controllo preventivo, oggi esistono anche **vaccini profilattici**. I vaccini sono in commercio in molti paesi del mondo compresa l'Italia e sono **consigliati principalmente** - ma non esclusivamente - **alle giovanissime** che non hanno ancora avuto rapporti sessuali, per prevenire le infezioni genitali che possono nel tempo diventare lesioni precancerose o tumori.

Si tratta di uno dei pochissimi casi in cui una vaccinazione può agire come **prevenzione primaria contro un tumore**. È importante essere chiari: la vaccinazione non è diretta contro il tumore, ma contro un agente patogeno infettivo, il virus HPV, esattamente come molte altre vaccinazioni a cui ci sottoponiamo (morbillo, tetano, poliomielite, e così via). Ma poiché il 99,7% dei tumori al collo dell'utero sono ricollegabili proprio all'infezione da HPV, vaccinandoci contro di esso eliminiamo la principale causa e fattore di rischio per questa neoplasia.

I vaccini "classici" contro HPV sono di tre tipologie: il vaccino **bivalente**, ovvero attivo contro i tipi 16 e 18 del virus considerati i più pericolosi, il **quadrivalente**, che previene anche le infezioni derivate dai tipi 6 e 11

del virus e il **nona-valente**, che offre copertura contro i 4 tipi interessati dal vaccino quadrivalente e contro altri 5 ceppi oncogeni (31, 33, 45, 52, 58).

Gli studi sul vaccino sono ancora relativamente recenti, essendo iniziati poco più di 10 anni fa. Per questo la conferma dell'efficacia a lungo termine sul campo sarà verificabile solo tra molti anni, tuttavia le informazioni che abbiamo sino ad oggi sono estremamente rassicuranti. Ciò nonostante alcuni pongono l'accento su alcuni aspetti della vaccinazione che oggi sono ancora indimostrabili, soprattutto la durata della protezione.

**Si ipotizza una protezione di circa vent'anni**, ma solo l'osservazione diretta potrà confermare questa ipotesi. A causa di questa incertezza gli studiosi invitano a vaccinare le adolescenti **tra gli 11 e i 13 anni**, momento della vita in cui **non è ancora iniziata l'attività sessuale** ma anche momento in cui la risposta immunitaria stimolata dal vaccino è massima. Attualmente molti stati hanno individuato ragazze di diverse fasce di età a cui consigliare e somministrare gratuitamente il vaccino.

Le nazioni che hanno raggiunto la copertura vaccinale maggiore sono state quelle in cui la vaccinazione è stata proposta e offerta nelle scuole.

L'obiettivo è stato anche quello di **espandere i tipi di virus compresi nel vaccino**: per questo motivo il nuovo vaccino nona-valente (che in Italia sarà messo in commercio tra novembre 2016 e gennaio 2017) andrà probabilmente a sostituire l'uso del bivalente e del quadrivalente. In più negli ultimi anni sono aumentate sempre più le categorie di persone che sembrano poter beneficiare del vaccino.

Il vaccino ha dimostrato **la maggiore efficacia per lesioni cervicali in donne che non sono mai venute a contatto con il virus**, alcuni benefici sono comunque evidenti anche per donne che **hanno già avuto l'infezione da HPV e che al momento della vaccinazione avevano un HPV test negativo**, e anche in donne che devono subire o hanno subito un piccolo intervento per lesioni legate all'HPV nel **prevenire recidive** di tali alterazioni o **nuove infezioni**.

Il vaccino non si è invece dimostrato efficace nel curare alterazioni già presenti al momento della vaccinazione. Si tratta infatti di un vaccino **preventivo e non terapeutico**.

## E PER GLI UOMINI?

I vaccini quadrivalente e nonavalente hanno dimostrato la loro efficacia anche nella prevenzione dei **condilomi genitali maschili**: questi vaccini sono stati **approvati anche per i maschi**. La dimostrazione dell'efficacia del vaccino nella prevenzione di alterazioni pretumorali e tumorali del pene e dell'ano non è facile, essendo queste lesioni molto meno frequenti di quelle al collo dell'utero; tuttavia, dal momento che tali alterazioni sono anch'esse legate a HPV, nel tempo anche tali alterazioni saranno prevenute. Grandi aspettative si hanno anche per la prevenzione dei tumori del cavo orale HPV correlati, in particolare causati dall'HPV di tipo 16. Nessuno screening è tuttora previsto per questi tumori che stanno aumentando di incidenza e i vaccini saranno una grande opportunità di prevenzione. Infine, visto che la trasmissione dell'infezione da HPV avviene per contatti principalmente sessuali, **la vaccinazione della popolazione maschile dovrebbe aumentare la protezione di quella femminile per una ridotta "circolazione" dei virus**.





## UN VACCINO SICURO

Come abbiamo detto il vaccino contro l'HPV è preventivo e non terapeutico. Essendo una misura preventiva, va somministrata a **soggetti sani**: è quindi importantissimo che **non arrechi danni** e che sia sicuro. Durante gli studi i vaccini sono stati valutati anche dal punto di vista della sicurezza e degli eventuali eventi collaterali associati. In generale, i sintomi più frequenti sono stati quelli a livello del sito dell'iniezione, quali **dolore, gonfiore ed arrossamento**.

Per quanto riguarda gli eventi avversi sistemici si è trattato principalmente di **febbre, affaticamento, dolore muscolare e mal di testa, oltre a sintomi gastrointestinali**. I rari effetti collaterali gravi registrati sono stati riscontrati in egual modo nei gruppi che avevano ricevuto il vaccino e nei gruppi di controllo: questo lascia supporre che non fossero eventi legati al vaccino ma casuali. I vaccini sono quindi stati messi in commercio solo dopo aver dimostrato nei test di essere **estremamente sicuri**.

### VIGILANZA CONTINUA, ANCHE DOPO LA COMMERCIALIZZAZIONE

Tutti i vaccini, così come i farmaci, continuano tuttora a essere tenuti sotto controllo tramite **la segnalazione di qualsiasi effetto indesiderato** che possa essere collegato alla somministrazione. Gli effetti indesiderati devono essere prontamente segnalati da chiunque esegua la vaccinazione; esistono poi commissioni di esperti che valutano se l'evento avverso è stato in effetti causato dalla vaccinazione o è una correlazione casuale.

In risposta ad una polemica scaturita in Danimarca a fine 2015, l'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) ha da poco concluso uno studio in cui si **esclude qualsiasi nesso causale** tra la somministrazione del vaccino contro HPV e i due effetti collaterali lamentati: **la sindrome dolorosa regionale complessa (CRPS)**, che comporta un dolore cronico agli arti, e la **sindrome di tachicardia posturale (POTS)**, nella quale la frequenza cardiaca aumenta in modo anomalo passando dalla posizione seduta a quella eretta.

Il vaccino si è dimostrato altamente sicuro per tutte le patologie esaminate, tranne la sindrome di Guillain-Barrè (radicolo - polinevrite acuta), per la quale molto raramente è stato visto un aumento dei casi (1 su 100.000).

Più in generale, le analisi degli effetti collaterali rilevati dopo la commercializzazione dei vaccini anti-HPV attualmente mostrano che le reazioni avverse sono quelle già segnalate nella scheda tecnica del

prodotto o legate all'iniezione in sé, e confermano che **la maggioranza degli eventi sono di lieve entità, mentre non sono state riscontrate correlazioni causali tra la vaccinazione e le rare reazioni gravi registrate**.

Data la diffusione e la facilità di contagio del virus HPV e la sua chiara azione di agente causante il tumore del collo dell'utero, **la vaccinazione contro i ceppi più oncogenici del virus è uno strumento molto importante** per proteggere la salute della donna, ma anche dell'uomo.

## HPV E LEGISLAZIONE. COSA ACCADE OGGI IN ITALIA

Il primo vaccino anti-HPV è ufficialmente approvato in Italia il **3 marzo 2007**, data in cui l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha pubblicato il decreto che ne autorizza l'immissione in commercio. Lo stesso anno il Ministro della Salute in carica Livia Turco, insieme al Consiglio Superiore di Sanità, ha annunciato l'apertura di una campagna di vaccinazione gratuita contro il virus dell'HPV destinata alla popolazione femminile dell'età di 11 anni.

La vaccinazione completa prevede attualmente la somministrazione di **2 iniezioni** intramuscolo (3 iniezioni nel caso di soggetti sopra i 14 anni o immunocompromessi) cadenzate **nel corso di 6 mesi**.

Ad oggi tutte le regioni hanno introdotto **l'offerta gratuita del vaccino per le undicenni tramite lettera di invito** da parte dell'ASL di competenza: un servizio che dal 2012 è stato inserito nell'elenco dei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA).

Sette regioni (Valle d'Aosta, Piemonte, Friuli-Venezia Giulia, Marche, Toscana, Liguria e Puglia) hanno poi esteso l'offerta gratuita del vaccino alle ragazze fra il 15° e 18° anno di vita, mentre la Basilicata l'ha estesa alle ragazze di 12, 15, 18 e 25 anni.

Inoltre dal 2015 anche i **bambini di 11-12 anni di nove regioni** (Liguria, Puglia, Sicilia, Friuli-Venezia Giulia, Molise, Veneto, Trentino, Calabria, Sardegna) hanno diritto a ricevere gratuitamente il vaccino. Infine, alcune regioni offrono la vaccinazione a prezzo inferiore rispetto al costo in farmacia anche alle ragazze e donne che hanno già superato l'età della gratuità (il cosiddetto social price), aumentando in questo modo la copertura vaccinale.



## PINK IS GOOD: IL PROGETTO DI FONDAZIONE UMBERTO VERONESI CONTRO I TUMORI FEMMINILI.



È uno degli obiettivi cardine per i prossimi anni: **dare la parola alla scienza offrendo un'informazione aggiornata e puntuale** su molteplici aspetti connessi ai tumori femminili.

I destinatari dell'impegno della Fondazione Umberto Veronesi sono prima di tutto le donne, che hanno il diritto di conoscere più approfonditamente questo tumore ed imparare ad attivarsi in una prospettiva di reale prevenzione: un esempio diretto è questo Quaderno, studiato per rispondere all'esigenza di avere risposte chiare e semplici con un linguaggio "alla portata di tutti".

La divulgazione scientifica della Fondazione non si ferma alle "dirette interessate", ma è diretta all'intero universo femminile perché questa patologia non sia mai dimenticata: **la consapevolezza è il primo passo per effettuare prevenzione e diagnosi precoce**, la vera arma salvavita. Naturalmente, non ci sarebbero cure efficaci e metodologie di diagnosi precoce sempre più precise senza la **ricerca scientifica**, che ha **cambiato la vita di migliaia di donne**.

Per questo è importante continuare a lavorare per individuare soluzioni innovative per anticipare il più possibile la diagnosi, trovare nuove terapie, nuovi farmaci, in grado di sconfiggere definitivamente tutti i tipi di tumori femminili.

È per raggiungere questi obiettivi che **nel 2013 è nato il progetto Pink is Good** di Fondazione Umberto Veronesi:

- **promuovere la prevenzione**, indispensabile per individuare la malattia nelle primissime fasi, e fare informazione sul tema in modo serio, accurato, aggiornato;
- **sostenere concretamente la ricerca**, grazie al finanziamento di borse di ricerca per medici e scienziati che hanno deciso di dedicare la loro vita allo studio e alla cura del tumore al seno, all'utero e alle ovaie.



### PINK IS GOOD. UN GRANDE OBIETTIVO CHE NECESSITA DEL CONTRIBUTO DI TUTTI

Basta anche solo una piccola donazione per incrementare i fondi necessari alla ricerca, l'unica in grado di consentire più velocemente il raggiungimento dei risultati.

Pochi euro si trasformano in grandi prospettive per un futuro sempre più vicino. È il momento giusto per combattere i tumori femminili insieme alla Fondazione Umberto Veronesi.

**Visita il sito [www.pinkisgood.it](http://www.pinkisgood.it)**

## LE RISPOSTE SCIENTIFICHE ALLE DOMANDE DI TUTTI

### ■ Cosa posso fare per prevenire i tumori dell'utero?

L'utero è un organo complesso e i tumori a cui può andare incontro sono di diversi tipi a seconda della parte che si ammala. Allo stesso tempo sono diverse le accortezze che possono essere adottate per mantenere l'utero in salute e minimizzare il rischio di tumori. Adottare uno **stile di vita sano**, che comprenda un'**alimentazione bilanciata e attività fisica**, aiuta a tenere lontani due dei principali fattori di rischio per questi tipi di tumore: l'obesità e il diabete. Anche **evitare di fumare** è molto importante.

Inoltre una **corretta igiene intima** e l'utilizzo di **metodi contraccettivi di barriera** come il preservativo proteggono da infezioni sessualmente trasmissibili che in alcuni casi possono mettere a rischio il tessuto uterino. Un'infezione che non sempre viene evitata con il preservativo è invece quella da papillomavirus (HPV), che può infettare anche le zone della pelle lasciate scoperte dal contraccettivo. Ecco perché il vaccino contro l'**HPV** può diventare un alleato prezioso per prevenire l'infezione da parte dei ceppi più pericolosi di questo virus.

Infine è indispensabile sottoporsi a **regolari visite ginecologiche** e agli esami di controllo previsti per ogni età e situazione personale, come il **Pap test e il test per l'HPV**.



### ■ Mi è stato diagnosticato un fibroma. Può peggiorare e dare luogo a un tumore maligno?

I fibromi sono **tumori benigni** che originano dal miometrio. Essendo estrogeno e progesterone-dipendenti, si sviluppano durante l'età riproduttiva e tendono ad aumentare di volume; fortunatamente, **la possibilità che un fibroma si trasformi in un tumore maligno** (Fibromiosarcoma) è **molto bassa**. Dopo un riscontro di un fibroma uterino andranno eseguiti controlli regolari per verificarne l'eventuale aumento di volume e caratteristiche della vascolarizzazione. Esistono parametri clinici-ecografici che consentono di controllare tranquillamente nel tempo questi tumori benigni

### ■ Prendo la pillola anticoncezionale da tanti anni. Può causarmi un tumore?

Nelle sue formulazioni più nuove e leggere, la pillola non comporta più tanti degli effetti collaterali che erano associati alle prime pillole degli anni '60. Inoltre alcuni studi hanno dimostrato che, se assunta con regolarità per almeno 5 anni, la pillola **diminuisce il rischio** di contrarre il **tumore dell'endometrio, delle ovaie e del colon retto**: un effetto protettivo che dura a lungo, fino a 30 anni dopo aver smesso il trattamento, e che aumenta al prolungarsi dell'assunzione. È stato anche chiarito che, nella moderna formulazione, la pillola non aumenta significativamente il rischio di tumore al **seno**.

In ogni caso, la pillola è pur sempre un farmaco (e, ad esempio, può causare un aumento del rischio cardiovascolare) pertanto il suo utilizzo va sempre preventivamente discusso con il proprio medico.

### ■ Ho ricevuto il referto del Pap test, e il mio medico mi ha prescritto anche la colposcopia. Che differenza c'è? Mi devo preoccupare?

Innanzitutto è importante non allarmarsi troppo. Il Pap test è utilizzato per individuare ogni **possibile alterazione** del collo dell'utero, a partire da una semplice infiammazione della mucosa: spetta alla colposcopia definire se l'alterazione realmente è presente e di cosa si tratti. Inoltre, se si esegue regolarmente il Pap test le eventuali lesioni sono generalmente individuate **ancora in fase pre-invasiva; non hanno, in altre parole, rischio di diffondersi ad altri organi o a distanza**.

Pap test e colposcopia sono entrambi esami veloci e indolori, che possono essere eseguiti nell'ambito di una visita ginecologica. Entrambi prevedono la dilatazione del canale vaginale con uno **speculum**, uno strumento medico che aiuta la divaricazione del canale, e consentono il **prelievo di cellule dalla cervice** da analizzare successivamente al microscopio. Tuttavia la colposcopia viene di solito prescritta in caso di Pap test dubbio: il ginecologo applica al collo dell'utero una soluzione che

va a colorare differientemente l'epitelio anomale e quello normale, permettendo al medico (che osserva il collo dell'utero attraverso una particolare strumento di ingrandimento, il colposcopio) di prelevarle in modo mirato e poter chiarire ogni sospetto.

■ **Mia mamma ha 61 anni, e ha appena scoperto di avere un tumore all'endometrio. Verrà anche a me?**

Purtroppo avere una parente stretta (una madre o una sorella) affetta da un tumore all'endometrio è associato a un **rischio doppio** di sviluppare questo tipo di neoplasia. Per questo motivo chi sa di avere una predisposizione ereditaria ai tumori endometriali deve essere **particolarmente scrupolosa nel sottoporsi ai controlli ginecologici**, e nel cercare di assumere uno stile di vita sano per evitare altri fattori di rischio. È bene però vivere la propria vita serenamente, ricordando che i **tumori sono malattie complesse** che dipendono dalla combinazione di tanti fattori, e la predisposizione familiare è solo uno di essi.



■ **Sono entrata in menopausa abbastanza presto, e sto assumendo una terapia ormonale sostitutiva. Può farmi rischiare un tumore all'utero?**

La terapia ormonale sostitutiva mira a reintegrare gli ormoni che non vengono più prodotti all'insorgere della menopausa, **attenuando così alcuni dei suoi fastidiosi sintomi**: vampate, secchezza vaginale, ansia ed irritabilità. La terapia può essere a base di soli estrogeni o di estrogeni e progestinici combinati. Nel primo caso è stato osservato un aumento di 15-24 volte - a seconda della durata del trattamento - del rischio di sviluppare un'iperplasia endometriale (cioè una crescita incontrollata delle ghiandole della parete interna uterina), che nel tempo può portare all'insorgere di un tumore dell'endometrio. La terapia combinata estroprogestinica invece può comportare un moderato aumento del rischio di tumore al seno ma solo per chi segue la terapia per almeno 5 anni, ed aumenta per chi la continua per 10 anni.

Ecco perché è bene **non prolungare troppo l'assunzione di questi i farmaci**, preziosi in alcune situazioni per **accompagnare gli anni di transizione verso la menopausa**, e scegliere la formulazione più adatta alla situazione personale di ciascuna paziente. È inoltre importante porre la giusta attenzione agli esami di controllo e ai potenziali campanelli di allarme che il corpo ci manda.

■ **Che sintomi dà il virus HPV?**

Il problema è proprio questo: l'infezione da HPV generalmente **non è sintomatica** o comunque non causa problemi gravi che consentano di allarmarci e chiedere l'aiuto del medico.

I ceppi del virus considerati a "basso rischio", ovvero quelli che la scienza ha dimostrato non essere in grado di provocare (se non eccezionalmente) alterazioni precancerose nelle cellule del collo uterino, possono causare la formazione di verruche genitali o alterazioni lievi alla cervice: anche questi il più delle volte scompaiono da soli.

Ecco perché è così importante, oltre che adottare sempre una sessualità consapevole **proteggendoci col preservativo**, effettuare sempre gli **esami di controllo** secondo la nostra età e rischio personale (Pap test e/o HPV test) ed effettuare, se possibile, la **vaccinazione contro il virus**.

■ **Mi sottopongo al Pap test in modo regolare una volta all'anno. È sufficiente per preservare la salute dell'utero?**

Il Pap test, un esame che ormai è attuato da molti decenni, è usato **per rilevare i cambiamenti nel collo dell'utero a uno stadio iniziale**, indicando così la predisposizione a sviluppare un tumore, ma non rappresenta un esame specifico per verificare la presenza o meno del

virus HPV. Infezioni da tipi a maggior rischio di papillomavirus vengono individuate grazie all'**HPV test**, che consente di rilevare la presenza di quantità e qualità virali che nel tempo possono provocare un'alterazione pre-cancerosa. Questo significa poter "giocare" in grande anticipo, dal momento che il Pap test riesce ad individuare solo alterazioni già insorte.

In più è stata dimostrata l'utilità di **combinare il Pap test con il test dell'HPV**. La combinazione dei due consente di rilevare il 97% delle malattie del collo dell'utero di grado elevato. Un Pap test negativo unito ad un HPV test negativo rappresenta la garanzia al 99% di non avere o non sviluppare in tempi brevi un tumore al collo dell'utero; test che dovranno essere comunque ripetuti secondo i tempi consigliati dal medico in accordo con le linee guida di prevenzione. Un passo avanti molto importante in termini di prevenzione e di salute, per ciascuna donna.

■ **Ho ricevuto l'invito a far vaccinare mia figlia di 12 anni contro l'HPV. È sicuro? Perché vaccinare ragazzine così giovani? Io preferirei evitare, tanto le insegnerò ad essere responsabile.**

Il vaccino è destinato alle giovanissime proprio perché possano essere **protette prima che comincino la loro attività sessuale**. È un vaccino profilattico e non terapeutico, quindi **protegge dal contagio** oltre che potenziare le difese del sistema immunitario contro i ceppi più aggressivi. Previene quindi il cancro al collo dell'utero, le lesioni pre-cancerose e i condilomi dati da alcuni tipi di HPV.

L'utilizzo del vaccino è stato approvato in più di 100 paesi in tutto il mondo, e la sua **efficacia e sicurezza è stata provata su milioni di ragazze e donne**. È utile anche dal punto di vista psicologico e familiare: può indurre le nuove piccole donne a sviluppare un'attenzione maggiore al proprio corpo anche dal punto di vista delle scelte sessuali, ma anche avvicinare al mondo della prevenzione donne di casa e famiglie che invece non sono abituate a sottoporsi a esami di prevenzione oncologica.

**L'educazione a una vita sessuale consapevole e responsabile è sicuramente indispensabile** per il futuro delle donne di oggi e soprattutto di domani, ma nel caso dell'HPV può non bastare: purtroppo il virus può essere contratto anche nell'ambito di una relazione stabile con un unico compagno, e **l'utilizzo del preservativo non è sufficiente a impedire il contagio**.

■ **È prevista una cura per l'infezione da HPV?**

Non esiste una cura, dell'infezione da HPV, mentre esiste per le lesioni causate da questi virus. Ricordiamo, comunque, che la maggior

parte delle volte non dà sintomi e **scompare spontaneamente** senza causare problemi.

Esistono terapie per curare le verruche genitali e le alterazioni cellulari causate dal virus che, se effettuate in fase iniziale, possono non degenerare in un tumore. Affidarsi regolarmente al proprio medico è quindi sempre molto importante per capire la migliore strategia caso per caso.

■ **Le donne che hanno già contratto l'HPV possono vaccinarsi comunque? e qual è il costo del vaccino?**

L'infezione da HPV è molto comune e nella **maggioranza dei casi vie-**



ne eliminata dal nostro sistema immunitario nell'arco di qualche mese o anno. Dagli studi è stato dimostrato che anche le donne che hanno già avuto l'infezione da HPV ma che l'hanno eliminata possono **comunque beneficiare del vaccino**. Questo ha invece **poca efficacia** nel caso l'infezione sia **presente al momento della vaccinazione**. Il vaccino si trova comunemente in farmacia ad un prezzo che si aggira **intorno ai 180 euro per dosaggio**: alcune regioni danno la possibilità di ricevere il vaccino a prezzo molto inferiore presso le strutture sanitarie accreditate. La vaccinazione consiste **in tre somministrazioni** se l'età è maggiore di 13 anni e quindi il costo va moltiplicato per i tre dosaggi.

#### ■ Perché posso far vaccinare mia figlia per l'HPV e mio figlio no?

Anche i maschi si infettano senza saperlo. L'HPV può essere collegato allo sviluppo di alcuni tumori molto invasivi nell'uomo, quali **il tumore al pene o all'ano, o i tumori del cavo orale**.

**Si calcola che quasi il 30% di tutti i casi di carcinomi legati all'HPV si verifichino negli uomini**: per questo motivo anche i maschi possono trarre beneficio dal vaccino. La vaccinazione degli uomini potrebbe inoltre **aumentare la protezione della popolazione femminile**, visto che il virus si trasmette attraverso i rapporti sessuali.

Il vaccino è ad oggi approvato anche per gli uomini per la prevenzione dei condilomi. In Italia al momento **9 regioni** (Trentino, Liguria, Friuli Venezia Giulia, Veneto, Molise, Puglia, Calabria, Sicilia e Sardegna) prevedono la vaccinazione anti-HPV anche per i ragazzi. Inoltre il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale 2016-2018, attualmente in valutazione, propone l'estensione della vaccinazione maschile anti-HPV in tutta Italia.

## INFORMARSI, APPROFONDIRE, LEGGERE

[www.fondazioneveronesi.it](http://www.fondazioneveronesi.it)  
portale di Fondazione Umberto Veronesi

[www.hpv-test.it](http://www.hpv-test.it)  
Informazioni in più sul test per l'HPV

[www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)62218-7/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)62218-7/abstract)  
Studio scientifico che riporta la maggiore efficacia del test per l'HPV rispetto al Pap test

[www.gisci.it/il-nuovo-programma-di-screening-con-il-test-hpv-sostituisce-il-pap-test](http://www.gisci.it/il-nuovo-programma-di-screening-con-il-test-hpv-sostituisce-il-pap-test)  
Sulla sostituzione del programma di screening basato su Pap test con il test per l'HPV

[www.corriere.it/salute/sportello\\_cancro/16\\_giugno\\_01/oncologi-america-campo-favore-vaccino-anti-hpv-35277ea0-27fc-11e6-8ae9-1f09742ed1bf.shtml](http://www.corriere.it/salute/sportello_cancro/16_giugno_01/oncologi-america-campo-favore-vaccino-anti-hpv-35277ea0-27fc-11e6-8ae9-1f09742ed1bf.shtml)  
L'appello degli oncologi americani a favore del vaccino contro l'HPV

[www.who.int/vaccine\\_safety/committee/topics/hpv/Dec\\_2015/en/](http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/hpv/Dec_2015/en/)  
Il parere dell'OMS sulla sicurezza del vaccino contro l'HPV

[www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4262378/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4262378/)  
Studio sull'efficacia a lungo termine dei vaccini contro l'HPV

## LA FONDAZIONE UMBERTO VERONESI

Il primo obiettivo della Fondazione Umberto Veronesi è, fin dalla sua nascita nel 2003, promuovere il progresso delle scienze, risorsa del benessere del singolo e della crescita etica, civile e sociale della collettività.

**Ma il progresso scientifico deve diventare anche patrimonio di tutti:** per questo la Fondazione, **oltre a dedicare energie e risorse a sostenere la Ricerca, si occupa in modo concreto di Divulgazione scientifica.**

Diffondere le buone regole che possono aiutare a vivere in salute, far conoscere a un pubblico sempre più ampio i corretti stili di vita, raccontare come gli obiettivi raggiunti in questi ultimi anni dalla Ricerca hanno cambiato in meglio la vita di moltissime persone, è il compito della Fondazione, che si concretizza ogni giorno nei tanti progetti dell'Area della Divulgazione.

Tra questi, oltre alle pubblicazioni, anche l'organizzazione di conferenze di livello internazionale, di convegni sui temi più attuali della scienza, la progettazione di lezioni per gli studenti, di mostre, d'incontri con gli esperti, ai quali si aggiungono le numerose attività online sia sul portale della Fondazione, sia sui principali Social Network.

### MODALITÀ DI DONAZIONE

#### ■ Versamento Postale

Intestato a Fondazione Umberto Veronesi  
c/c postale n.46950507

#### ■ On line con carta di credito

Sul sito [www.fondazioneveronesi.it](http://www.fondazioneveronesi.it)

#### ■ Versamento bancario

Intestato a Fondazione Umberto Veronesi  
IBAN IT52 M 05696 01600 000012810X39

#### ■ 5xMILLE

Scrivere il **codice fiscale** della Fondazione Umberto Veronesi **972 98 700 150** nella casella dedicata al "Finanziamento della Ricerca Scientifica e dell'Università" e apporre la firma.

#### ■ Lascito testamentario

Per informazioni telefonare al numero 02.76.01.81.87

**LIBERTÀ DI SCEGLIERE. LIBERTÀ DI SAPERE.**  
Sono pubblicati e scaricabili dal sito [www.fondazioneveronesi.it](http://www.fondazioneveronesi.it)

I contenuti pubblicati sugli opuscoli della collana "Libertà di sapere. Libertà di scegliere", dove non diversamente ed esplicitamente indicato, sono protetti dalla normativa vigente in materia di tutela del diritto d'autore, legge n. 633/1941 e successive modifiche ed integrazioni, e non possono essere replicati su altri siti web, mailing list, newsletter, riviste cartacee e cd rom o altri supporti non indicati, senza la preventiva autorizzazione della Fondazione Umberto Veronesi, qualsiasi sia la finalità di utilizzo. L'autorizzazione va chiesta per iscritto via posta elettronica e si intende accettata soltanto a seguito di un esplicito assenso scritto. L'eventuale mancanza di risposta da parte della Fondazione Umberto Veronesi non va in nessun caso interpretata come tacita autorizzazione.

TESTI A CURA DI Antonella Gangeri e Agnese Collino, Supervisore Scientifico Fondazione Umberto Veronesi,  
con il supporto di Chiara Segré Responsabile Supervisore Scientifico Fondazione Umberto Veronesi  
PROGETTO GRAFICO E ART DIRECTION Gloria Pedotti ■ Anno di stampa 2016



**Fondazione  
Umberto Veronesi**  
Piazza Velasca, 5  
20122 Milano

Tel. +39 02 76 01 81 87  
Fax +39 02 76 40 69 66  
[www.fondazioneveronesi.it](http://www.fondazioneveronesi.it)  
[info@fondazioneveronesi.it](mailto:info@fondazioneveronesi.it)