

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2020



**I NUMERI
DEL CANCRO
IN ITALIA
2020**

 **Intermedia** EDITORE

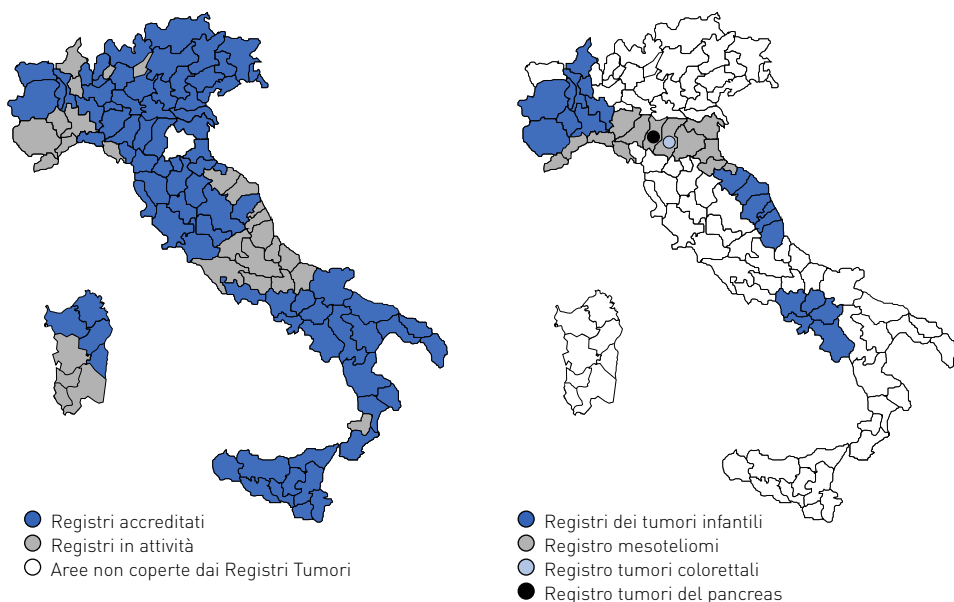
Via Malta 12/B – 25124 Brescia
Tel. 030.226105

intermedia@intermedianews.it – www.medinews.it

I Registri Tumori di popolazione in Italia: la Banca Dati AIRTUM

I Registri Tumori (RT) di popolazione sono strutture impegnate nella raccolta di informazioni sulle malattie oncologiche diagnosticate nei cittadini residenti in un determinato territorio Italiano. I primi RT sono stati istituiti in Italia alla fine degli anni '60, sulla scia di precedenti esperienze a livello internazionale e si sono sviluppati nel nostro Paese per iniziativa di singoli gruppi di operatori sanitari di varia estrazione. Sin dall'inizio, lo scopo dei RT è la produzione di dati validati e utili per la valutazione del rischio oncologico e dell'impatto delle strategie di prevenzione e cura e per sostenere l'attività di ricerca e di governo attraverso la produzione di dati rappresentativi di tutti i tipi di tumore insorgenti nel territorio di competenza.

Nel 1996 è stata costituita l'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM; www.registri-tumori.it), un'associazione scientifica con il compito di promuovere, coordi-



Aree italiane coperte dalla registrazione dei tumori su base di popolazione

nare e sostenere l'attività di registrazione dei tumori in Italia. Tutti i RT, per essere accreditati presso AIRTUM, devono dimostrare di aver seguito procedure operative in accordo con le regole di registrazione e gli standard qualitativi richiesti a livello internazionale.

Attualmente la rete dei Registri tumori dell'AIRTUM è costituita da 50 Registri di popolazione e 7 Registri specializzati accreditati, che sorvegliano complessivamente il 70% della popolazione italiana. Altri Registri hanno già avviato le attività di registrazione, soprattutto nelle aree del Centro Italia (vedi figura alla pagina precedente).

La rete dei RT italiani si avvale, per la propria operatività, di una banca dati nazionale, contenente informazioni per oltre tre milioni di persone con diagnosi di tumore – incluso circa un milione di deceduti per tumore – in cui vengono raccolte informazioni individuali anonimizzate in coerenza con le disposizioni correnti sui dati sensibili. In sintesi, vengono raccolte informazioni sulla persona (p.es., età, sesso, residenza), sulla malattia (p.es., tipo di tumore, data e tipo di diagnosi) e sullo stato vitale. Periodicamente vengono prodotti report di approfondimento sui dati epidemiologici relativi alla diffusione dei tumori in Italia, anche attraverso collaborazioni con altre associazioni scientifiche, prima di tutto con AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) e la International Association of Cancer Registries (IACR), che ha sede a Lione. In questo modo, la condivisione dei dati prodotti dai RT è utile – tra l'altro – per l'epidemiologia descrittiva (costituzione di banche dati e divulgazione dati), la valutazione di impatto degli screening oncologici, la programmazione sanitaria (pianificazione di interventi), l'epidemiologia clinica (supporto alla ricerca) e l'epidemiologia ambientale (valutazione del rischio).

Il Consiglio Direttivo AIRTum e AIRTum Working Group

Prefazione

La decima edizione de “*I numeri del cancro in Italia*” conferma la qualità del nostro Servizio Sanitario Nazionale: c’è ancora molto da fare, ma rispetto a 10 anni fa cresce notevolmente il numero di donne e uomini che sopravvivono alla diagnosi di tumore, aumenta il tasso di guarigioni e sempre più persone tornano ad avere la stessa aspettativa di vita della popolazione generale. I dati testimoniano, inoltre, l’efficacia dei programmi di screening e la necessità di adottare stili di vita corretti, sottolineando l’importanza della prevenzione che resta la cura più efficace per prevenire l’insorgenza del cancro.

La pandemia Covid-19 negli ultimi mesi ha costretto il Servizio Sanitario Nazionale a concentrare tutte le sue energie nel contrasto al virus e nell’assistenza ai malati di Covid-19, provocando inevitabili ritardi nell’erogazione delle cure ai pazienti oncologici. Ma i tumori, come sappiamo, non vanno in quarantena e ora dobbiamo recuperare il tempo perduto.

Per questo motivo abbiamo già fatto investimenti importanti per recuperare le analisi e le prestazioni rimandate e ridurre le liste d’attesa entro la fine dell’anno, consentendo alle Regioni e alle Province Autonome di ricorrere a strumenti straordinari (incremento delle ore e delle assunzioni, ricorso ai medici specializzandi, apertura dei servizi anche la sera e nel fine settimana e potenziamento della telemedicina) per un ritorno alle attività ordinarie.

L’emergenza sanitaria come ogni crisi può diventare un’opportunità di cambiamento che non dobbiamo sprecare. Oggi possiamo orgogliosamente affermare che la sanità pubblica, pur con alcune criticità, sta reggendo l’urto dell’epidemia, ma dobbiamo fare tesoro dell’esperienza appresa in questi mesi avviando con coraggio e determinazione un vero e proprio processo di riforma, che punti prioritariamente alla riorganizzazione e al potenziamento della medicina del territorio.

Rafforzare la sanità territoriale consentirà di dare risposte efficaci ai bisogni di salute di milioni di pazienti oncologici, di garantire in modo omogeneo in tutto il Paese terapie e prestazioni appropriate. Abbiamo bisogno di dotare il Paese di una rete di servizi territoriali, interconnessi e multidisciplinari, ponendoci come obiettivo il rafforzamento dell’assistenza domiciliare. La casa deve diventare il primo luogo di cura.

Solo in questo modo, è possibile realizzare la presa in carico globale della persona nei suoi bisogni sanitari, sociali e relazionali, attraverso l'integrazione dei vari attori istituzionali e non istituzionali, incluse le famiglie e le associazioni con la loro forte capacità di "prendersi cura".

È, inoltre, particolarmente strategico investire nella prevenzione e nella ricerca, supportando la comunità scientifica nella lotta contro il cancro.

Per la prima volta, dopo stagioni di tagli alla sanità, disponiamo di risorse che ci consentiranno di tutelare il più prezioso bene pubblico di cui disponiamo: il Servizio Sanitario Nazionale ispirato ai principi indelebili dell'articolo 32 della nostra Costituzione.

Roberto Speranza

Ministro della Salute

Introduzione

Da 10 anni lo sforzo comune di AIRTUM ed AIOM, cui si sono successivamente aggiunti Fondazione AIOM, PASSI e SIAPEC, cerca di fornire dati epidemiologici a sostegno dei clinici, della popolazione e delle istituzioni per conoscere, organizzare e gestire la problematica oncologica. Nelle prime 8 edizioni il volume è stato unico per operatori e pazienti, mentre dalla nona edizione – nel 2019 – è stato redatto anche un volume semplificato dedicato alla popolazione generale.

Questa decima edizione si caratterizza per una ulteriore forte differenziazione tra i due volumi.

Più tecnico e complesso il documento per gli operatori, associato a dettagliati elementi di statistica, più divulgativa la versione per i pazienti. Pertanto “I Numeri del cancro 2020” nel formato per gli operatori si caratterizza per una maggiore attenzione ai numeri rispetto alle edizioni precedenti, snellendo la parte clinica riportata nei capitoli delle neoplasie per sede di insorgenza, in cui vengono riferiti dati di diagnostica e trattamento più stringati dal momento che sono disponibili, per un completamento delle informazioni, le Linee guida AIOM relative alle singole patologie.

Nel volume vengono riportati dati di incidenza, di sopravvivenza e di prevalenza sia considerando l'insieme delle patologie oncologiche che analizzandole per singole sedi. Inoltre, vengono presentati i dati ISTAT di mortalità tumori aggiornati al 2017 e una proiezione al 2020.

Per quanto riguarda i numeri assoluti, si stima che nel 2020 verranno diagnosticati circa 1.030 nuovi casi di tumore al giorno (376.611 il numero totale proiettato al 2020, basato su dati osservati fino al 2016). Si tratta di valori assoluti pressoché invariati da alcuni anni, frutto di andamenti diversi nel tempo delle singole sedi tumorali accompagnati da un invecchiamento della popolazione italiana. Data la vasta eterogeneità delle malattie oncologiche, la lettura del quadro complessivo va accompagnata, per una visione esauriente, da analisi specifiche patologia per patologia. In questa prospettiva sono disponibili, come già avvenuto anche in passato, altre stime basate su metodologie diverse che hanno prodotto risultati differenti. Per esempio, secondo il portale della Commissione Europea ECIS – European Cancer Information System (<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>) – in Italia nel 2020 saranno diagnosticati 382.670 nuovi casi di tumore, un numero del 2% superiore alla presente proiezione AIRTUM. Si tratta, in particolare, di sovrastime relative ai tumori oggetto di screening di popolazione (p.es., +11% rispetto alle

stime AIRTUM per i tumori del colon-retto e +33% per i tumori della cervice uterina).

Nel contesto Italiano che emerge, in generale, da questo volume “I Numeri del Cancro in Italia, 2020” il primo dato rilevante da segnalare è che, sebbene con alcuni elementi di differenziazione, per molte patologie oncologiche i tassi di incidenza sono in progressiva riduzione. Risultano molto aumentati, in entrambi i sessi, i tassi di incidenza per il melanoma (dato questo imputabile ad una maggiore esposizione ai raggi ultravioletti, sia naturali che, particolarmente nei primi anni del millennio, artificiali) e i tumori del pancreas. Tra le donne, viene confermato l’aumento del tumore del polmone (in questo caso dovuto alla maggior abitudine al fumo del sesso femminile rispetto al passato), mentre un lieve aumento si evidenzia anche nei tumori della mammella, verosimilmente per una maggiore estensione delle indagini diagnostiche e di screening di popolazione che porta ad individuare più casi (spesso precoci) rispetto al passato.

Risultano invece ridotti i tassi di incidenza in entrambi i sessi per i tumori dello stomaco (dato ormai evidenziato in riduzione progressiva da diversi anni) e per il tumore del fegato (dove potrebbe essere ipotizzato un effetto della vaccinazione anti epatite B e dei trattamenti anti epatite C). In riduzione le neoplasie prostatiche verosimilmente per il minor uso di PSA come test di screening. Riduzione progressiva si osserva nei tumori gastroenterici, ad eccezione del pancreas. Importante anche la riduzione del tasso di incidenza nel tumore del polmone nei maschi, imputabile alle campagne di prevenzione primaria contro il tabagismo.

Particolarmente rilevante appare il caso del colon-retto, in cui risulta evidente l’effetto dello screening, che è in grado, oltre che di individuare tumori in stadio iniziale, di rimuovere lesioni polipoidi precancerose ed impedire quindi l’insorgenza dei tumori colo-rettali. In termini assoluti, nel 2011, al momento della prima edizione de “I Numeri del cancro in Italia” i casi stimati erano 49.720 con una progressione che portava ad ipotizzare 55.815 casi nel 2020. In realtà si è osservato un incremento fino a 54.600 casi nel 2013 per poi stabilizzarsi intorno a 52.000 casi anno (53.000 nel 2017). Si è poi assistito ad un rapido e progressivo calo che ha portato per il 2020 a stimare 43.700 casi. Questa riduzione rappresenta una diminuzione dell’11 % rispetto al 2019, del 17,5% rispetto al 2017, del 20% rispetto al picco del 2013, e di oltre il 23% rispetto alla previsione stimata nel 2011. Questo importante dato conferma il ruolo della prevenzione primaria dello screening colo-rettale, cui si associa un ulteriore beneficio in prevenzione secondaria che consente una diagnosi in stadio più precoce e, quindi, una maggior sopravvivenza a 5 anni. La sopravvivenza a 5 anni nel carcinoma del colon è infatti aumentata dal 52% degli anni 90 al 65% attuale, anche per effetto del miglioramento dei trattamenti negli stadi più avanzati.

In modo opposto si comporta il melanoma, la cui incidenza è aumentata in modo rilevante in questi 10 anni, stimando nel 2020 una incidenza di 14.863 nuovi casi, in incremento del 20% rispetto al 2019, del 15% rispetto al dato del 2011 e del 12% rispetto alla stima fatta nel 2011 per il 2020. Tale incremento è sicuramente da attribuire ad un maggior numero di diagnosi legato alla maggior attenzione alla patologia ed alla disponibilità di migliori strumenti diagnostici. Un peso rilevante nell’incidenza del melanoma ha sicuramente avuto l’impiego di lampade abbronzanti a raggi UV, particolarmente nei primi anni del millennio, in considerazione della latenza tra lo stimolo cancerogeno e l’insorgenza della patologia. Per contro, il riscontro di lesioni in fase

più iniziale e il miglioramento delle terapie disponibili ha modificato la sopravvivenza a 5 anni per tale patologia, con un aumento di circa il 15% negli ultimi decenni. Un ulteriore miglioramento è atteso non appena saranno disponibili dati a 5 anni su larga scala dei pazienti trattati con le più moderne terapie target e con immunoterapia, i cui risultati negli studi clinici evidenziano possibili benefici a lungo e lunghissimo termine anche per gli stadi più avanzati.

Ultima, importante considerazione, riguarda il tumore del polmone il cui andamento in incidenza è differente tra il sesso maschile, in cui si osserva una importante riduzione (-6,5% rispetto al 2019), ed il sesso femminile, in cui si evidenzia un brusco aumento (+ 2,5%). Abbiamo già segnalato come questi dati siano legati alla differente abitudine al tabagismo che sta diminuendo tra i maschi ed aumentando tra le femmine.

Analogamente al tumore del polmone appaiono in riduzione anche i tumori delle vie aeree superiori che condividono lo stesso fattore di rischio.

I tassi di mortalità per tutti i tumori appaiono in diminuzione in entrambi i sessi (-6% nei maschi, -4% nelle femmine) con riduzioni ancor più significative nel caso dei tumori prostatici (-15% rispetto al 2015). In controtendenza il tasso di mortalità per il tumore polmonare nelle donne, che appare in incremento del 5,2% (nei maschi si riduce dell'11,2%) e che evidenzia ancora di più il lavoro che deve essere fatto in termini di prevenzione primaria e di informazione e formazione della popolazione.

Per quanto attiene alla sopravvivenza, appare molto rilevante il dato relativo alla sopravvivenza condizionata, cioè alla probabilità di essere vivo a 5 anni qualora si sia superato il primo anno dalla diagnosi. Ovviamente tale dato va interpretato con attenzione, perché seleziona soggetti a miglior prognosi quindi non significa, di per sé, che riuscire a prolungare la sopravvivenza al primo anno abbia realmente un impatto sulla sopravvivenza a 5 anni, però può giustificare anche benefici terapeutici apparentemente marginali ma che potrebbero, in realtà, tradursi in un possibile beneficio prognostico.

La prevalenza appare in ulteriore incremento stimando in oltre 3.600.000 le persone vive dopo la diagnosi di cancro, corrispondente al 5,7% della popolazione italiana. Circa due terzi di queste persone sono vive a 5 anni dalla diagnosi, pari a 2.400.000, e rappresentano il 3,8% della popolazione italiana. Parte di questi soggetti può essere considerata guarita, seppur il limite temporale dalla diagnosi per indicare la guarigione è variabile da tumore a tumore e tra maschi e femmine. La frazione di guarigione, cioè il numero di pazienti che, pur se portatori di una pregressa diagnosi di cancro, raggiungono la stessa probabilità di sopravvivenza della popolazione non oncologica è del 39% nel sesso maschile e del 52% nel sesso femminile. La differenza tra i due sessi è legata, verosimilmente, alla diversa incidenza tra i due sessi di neoplasie a prognosi peggiore.

Ne "I Numeri del cancro 2020" non sono state ripetute le analisi su base regionale, ma sono stati presi in considerazione altri aspetti non precedentemente considerati. Tra questi, la diffusione e l'impatto degli screening e le possibili sovradiagnosi legate ad alcuni di essi.

Per quanto attiene agli screening, si conferma la differenza tra il Centro-Nord ed il Sud in termini di attivazione dei percorsi. Considerati i benefici dimostrati dagli screening (vedasi quanto sopra riportato per l'impatto anche in termini di incidenza nel carcinoma del colon-retto), questo è uno degli aspetti su cui si deve maggiormente intervenire in termini di investimenti sanitari istituzionali.

In tale contesto, è importante sottolineare che, al contrario di quelli organizzati, gli screening spontanei possono però comportare anche rischi di sovradiagnosi, ossia l'identificazione di lesioni tumorali che, seppur confermate istologicamente (e quindi non falsi positivi), non avrebbero avuto un ruolo attivo nel corso della vita del soggetto in assenza di screening. Ciò può verificarsi particolarmente nel caso del tumore della prostata con l'impiego del PSA, e nel caso dei tumori della tiroide con l'utilizzo dell'agoaspirato su noduli dubbi e può portare ad eccesso di trattamenti chirurgici o di terapia oncologica, con rischio di effetti collaterali, di tossicità e di negativi risvolti economici. Viene quindi ulteriormente confermato che, per rendere standard una procedura di screening, deve essere chiaramente evidente un rapporto rischio-beneficio a netto favore del beneficio in termini di riduzione dell'incidenza, della mortalità o aumento della sopravvivenza.

In questi "Numeri del Cancro in Italia, 2020", gli aspetti relativi all'inquinamento ambientale non sono stati trattati in quanto esaustivamente discussi nel volume precedente del 2019.

L'ultimo capitolo de "I Numeri del Cancro" analizza la difficoltà attuale di dare risposte al ruolo che la Pandemia COVID potrebbe avere sulle problematiche oncologiche. Posto che i dati delle stime 2020 riportati in questo capitolo non sono per nulla influenzati dalla pandemia, quelli che potranno essere i riscontri futuri legati a questo evento sono ancora tutti da definire. Malgrado l'immane mole di pubblicazioni di questo periodo su questo argomento, ancora non si hanno risposte sul reale rischio nei pazienti oncologici, sul reale danno che gli stessi possano aver avuto, quale sarà l'impatto dei ritardi e delle sospensioni di accertamenti e trattamenti sull'esito finale. Tali dati, che verosimilmente saranno disponibili nel corso dei prossimi mesi o, in alcuni casi come la sopravvivenza, nei prossimi anni, potrebbero anche avere un impatto epidemiologico ma, al momento, non vi è nessuna dimostrazione che ciò debba avvenire.

I numeri e gli andamenti della patologia neoplastica riportati in questo volume possono diventare un riferimento in sanità pubblica in merito a scelte e programmazioni future, che dovranno tener conto della necessità di investimenti importanti in termini di prevenzione primaria per poter ridurre il rischio di ammalarsi di tumore. Il cancro è infatti la patologia cronica potenzialmente più prevenibile ed oggi anche più "curabile".

Un sincero ringraziamento a quanti hanno contribuito alla realizzazione di questa decima edizione del volume "I numeri del cancro in Italia", agli operatori dei Registri Tumori, agli oncologi e a tutti gli operatori sanitari che ogni giorno sono impegnati nell'offrire assistenza e cura ai pazienti oncologici.

Giordano Beretta

Presidente AIOM

Massimo Rugge

Presidente AIRTUM

Anna Sapino

Presidente SIAPEC-IAP

Indice

I Registri Tumori di popolazione in Italia: la Banca Dati AIRTUM	III
Prefazione	V
Introduzione	VII
Indice	XI
Gruppo di Lavoro AIOM – AIRTUM – SIAPEC-IAP	XIII
1. Aspetti generali	1
1.1 Si scrive cancro, si legge malattie neoplastiche	1
1.2 Fattori di rischio per i tumori: impatto su incidenza e mortalità	2
1.3 Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?	7
2. Dati nazionali	11
2.1 Quanti nuovi tumori maligni saranno diagnosticati in Italia nel 2020?	11
2.2 Incidenza: Andamenti dei tumori in Italia dal 2008 al 2016	15
2.3 I tumori come causa di morte	17
2.4 Sopravvivenza, quanto si vive dopo la diagnosi di tumore	23
2.5 Sopravvivenza condizionata	24
2.6 Prevalenza e guarigione	28
3. Neoplasie per singole sedi	35
3.1 Vie aerodigestive superiori (Testa e collo)	35
3.2 Esofago	37
3.3 Stomaco	38
3.4 Colon e retto	40
3.5 Fegato	41
3.6 Pancreas	43
3.7 Colecisti e vie biliari	44
3.8 Polmone	46
3.9 Melanomi	47
3.10 Mesoteliomi	49
3.11 Sarcomi dei tessuti molli	51
3.12 Mammella	53
3.13 Cervice uterina	54
3.14 Utero (corpo)	56
3.15 Ovaio	58
3.16 Prostata	60
3.17 Testicolo	61
3.18 Rene	63
3.19 Vescica	64
3.20 Sistema nervoso centrale	66
3.21 Tiroide	67

3.22	Linfomi Hodgkin	68
3.23	Linfomi non Hodgkin	69
3.24	Leucemie	71
4.	Approfondimenti	73
4.1	Storia naturale delle malattie neoplastiche	73
4.2	La diffusione degli screening oncologici in Italia	81
4.3	L'impatto degli screening sulla popolazione	84
4.4	Tumori ereditari della mammella BRCA mutati	92
4.5	Sovradiagnosi del tumore della prostata	98
4.6	Sovradiagnosi dei tumori della tiroide	101
4.7	Scenari post-COVID 19 in oncologia	106
5.	Note metodologiche	111
6.	La rete AIRTUM dei Registri Tumori	113
7.	Key points	121

Gruppo di lavoro AIOM, AIRTUM, SIAPEC-IAP

AIOM

Giordano Beretta

UOC Oncologia Medica – Humanitas Gavazzeni di Bergamo

Saverio Cinieri

U.O.C. Oncologia Medica & Breast Unit – ASL Brindisi

Giuseppe Altavilla

Università degli Studi di Messina – UOC Oncologia Medica, AOU Policlinico “G. Martino” Messina

Paolo A. Ascierto

SC Oncologia Medica Melanoma Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative – Istituto Nazionale Tumori IRCCS – Fondazione Pascale di Napoli

Giovanni Bernardo

Medicina Oncologica – Istituto di Cura “Città di Pavia” – Gruppo San Donato

Paolo Bironzo

Dipartimento di Oncologia – Università degli Studi di Torino

Sergio Bracarda

SC di Oncologia Medica, Dipartimento di Oncologia – Azienda Ospedaliera S. Maria, Terni

Alessandro Comandone

SC di Oncologia Medica – ASL Città di Torino

Ferdinando De Vita

Oncologia Medica – Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli” di Napoli

Massimo Di Maio

Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino – SCU Oncologia Medica, AO Ordine Mauriziano, Torino

Stefania Gori

UOC Oncologia Medica – IRCCS Ospedale “Sacro Cuore – Don Calabria” Negrar (VR)

Federica Grosso

SSD Mesotelioma – ASO SS Antonio e Biagio, Alessandria

Maria Teresa Ionta

Gruppo di Lavoro AIOM – AIRTUM – SIAPEC-IAP

Laura Locati

SC Oncologia Medica 3 Tumori della Testa e Collo – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Giuseppe Lombardi

Dipartimento di Oncologia, Oncologia I – Istituto Oncologico Veneto IOV, IRCCS di Padova

Domenica Lorusso

Oncologia – Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS di Roma

Stefano Luminari

UOC Ematologia – Arcispedale Santa Maria Nuova – Azienda USL IRCCS, Reggio Emilia

Marco Merlano

Oncologia Medica – Istituto Tumori Candiolo (TO)

Sandro Pignata

UOC Oncologia Medica Uro-Ginecologica – Istituto Nazionale Tumori IRCCS – Fondazione Pascale di Napoli

Carmine Pinto

Oncologia Medica – Arcispedale S. Maria Nuova – IRCCS di Reggio Emilia

Giovanni Rosti

Oncologia Medica – Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Giuseppe Tonini

UOC Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale – Università Campus Bio-Medico di Roma

Marcello Tucci

Direttore S.C. Oncologia – Ospedale Cardinal Massaia – ASL AT – Asti

AIRTUM**Diego Serraino (Coordinatore)
e Luigino Dal Maso**

SOC Epidemiologia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS, Aviano – Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia

Paolo Contiero

Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Tumori Milano

Sabrina Fabiano

Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Tumori Milano

Stefano Ferretti

Università di Ferrara, Azienda USL di Ferrara, Registro Tumori della Romagna, sede di Ferrara

Lucia Fratino

SOC Oncologia Medica, Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS, Aviano

Stefano Guzzinati

Registro Tumori del Veneto, Servizio Epidemiologico Regionale e Registri, Azienda Zero, Padova

Lucia Mangone

Servizio di Epidemiologia – Azienda USL di Reggio Emilia – IRCCS, Reggio Emilia – Registro Tumori Reggiano

Massimo Ruge

Università degli Studi di Padova – Registro Tumori del Veneto

Giovanna Tagliabue

Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Tumori Milano

Andrea Tittarelli

Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale Tumori Milano

SIAPEC-IAP**Guido Mazzoleni**

Direttore Anatomia e Istologia Patologica – Azienda Sanitaria dell'Alto Adige

Anna Sapino

Direttore Dipartimento di Scienze Mediche – Università degli Studi di Torino Istituto di Candiolo – FPO-IRCCS di Candiolo (TO)

1 Aspetti generali

1.1 Si scrive cancro, si legge malattie neoplastiche

AIRTUM Working Group

La teoria prevalente, formulata alla metà del secolo scorso, interpreta il cancro come un *insieme di circa 200 malattie* diverse (“malattie neoplastiche”) caratterizzate da un’abnorme crescita cellulare, svincolata dai normali meccanismi di controllo dell’organismo. Il processo di trasformazione di una cellula normale in cellula neoplastica avviene attraverso varie tappe con accumulo di anomalie genetiche, funzionali e morfologiche. L’assetto molecolare dei tumori, nelle sue costanti variazioni, rappresenta il terreno di ricerca in cui si ripongono le maggiori speranze per le future ricadute cliniche. La proliferazione (divisione cellulare) è un processo fisiologico che ha luogo in quasi tutti i tessuti e in innumerevoli circostanze frutto di un persistente equilibrio tra proliferazione e morte cellulare programmata (apoptosi). Le mutazioni nel DNA che conducono alle malattie neoplastiche portano alla distruzione di questi processi ordinati: questo dà luogo a una divisione cellulare incontrollata ed eventi a cascata in grado di evadere i meccanismi fisiologici di controllo replicativo fino alla formazione del tumore.

L’evento *cancro/malattia neoplastica* richiede più di una mutazione a carico di diverse classi di geni. La perdita del controllo della proliferazione ha luogo solo in seguito a mutazioni nei geni che controllano la divisione cellulare, la morte cellulare e i processi di riparazione del DNA. Il nostro organismo è in grado, attraverso processi di riparazione e attivazione del sistema immunitario, di contrastare i processi di trasformazione. Tuttavia, quando questa capacità viene meno, la cellula sana subisce, attraverso varie tappe, la trasformazione in *cellula tumorale*. Sono necessarie quindi sia l’attivazione dei geni che promuovono la crescita (*oncogeni*), sia l’inattivazione dei geni che inibiscono la crescita (*geni oncosoppressori*) (Figura 1). La *cancerogenesi*, quindi, è un processo complesso che richiede molto tempo: raramente una singola alterazione genetica è sufficiente per lo sviluppo del tumore. In genere, un agente cancerogeno agisce sul DNA cellulare e provoca un processo di “*Iniziazione*” (rapido e irreversibile),

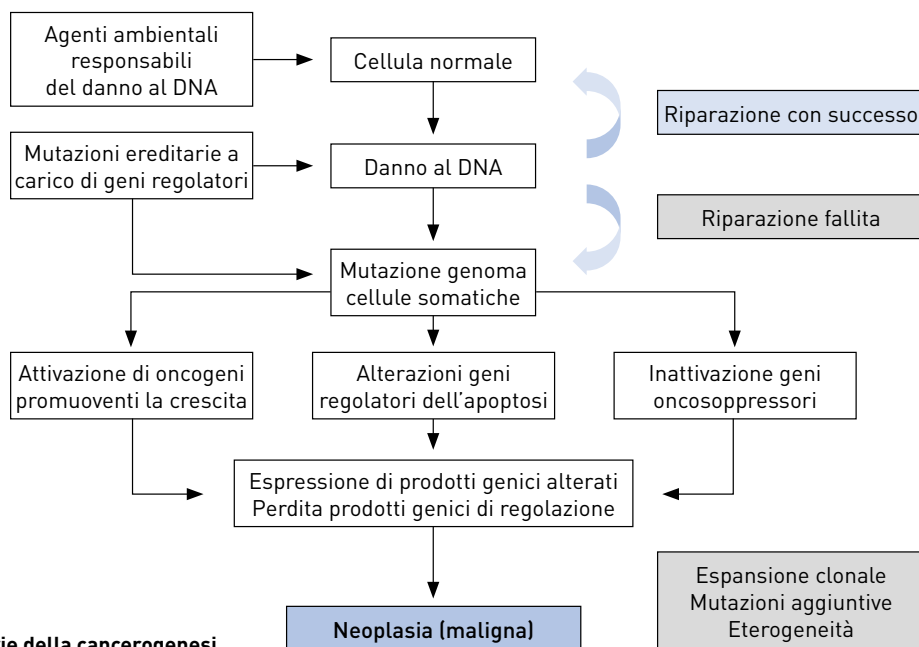


FIGURA 1. Le vie della cancerogenesi

seguito da una fase di “*Promozione*” della crescita neoplastica (lenta e irreversibile). Ulteriori fattori intervengono per favorire la “*Progressione*” della malattia facendo sì che, nella maggior parte dei processi di cancerogenesi, questi processi richiedano diversi anni. Tra i meccanismi essenziali per la crescita tumorale, il cosiddetto *microambiente* (cioè tutto ciò che *ruota* attorno al tumore) svolge un ruolo particolarmente importante, attraverso l’azione di cellule favorenti e fattori di crescita da un lato e cellule che *mangiano o uccidono* la cellula tumorale dall’altro.

Un ulteriore meccanismo è necessario alla progressione della malattia neoplastica: il tumore potrebbe infatti rimanere dormiente per molti anni finché non si accende una lampadina. È il cosiddetto “*switch angiogenico*”, cioè la capacità del tumore di costruire i propri vasi sanguigni tali da permettergli di crescere indisturbato.

1.2 Fattori di rischio per i tumori: impatto su incidenza e mortalità

Diego Serraino¹, Giulia Carreras², Lucia Fratino¹

¹ Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS, Aviano

² Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze

Come descritto in precedenza, la trasformazione di una cellula normale in cellula neoplastica è un processo biologico di lunga durata che si realizza per un progressivo accumulo di anomalie genetiche, funzionali e morfologiche causate da molteplici agenti. È del 1981 la prima indagine epidemiologica sistematica¹ che ha quantificato il rischio neoplastico attribuibile a varie tipologie di fattori di rischio. Lo studio ha

messo in evidenza l'importanza della ricerca epidemiologica nel chiarire le cause dei tumori, quale strumento indispensabile di conoscenza per implementare efficaci campagne di prevenzione primaria. In linea generale, *le cause note* delle alterazioni del DNA nella genesi del cancro sono legate agli stili di vita, a esposizioni ambientali o ad agenti infettivi, a mutazioni genetiche non ereditarie *casuali* (i.e. "sporadiche") o, meno frequentemente, ereditarie. Un sostanziale contributo alla identificazione e alla quantificazione del ruolo eziologico dei vari fattori di rischio è offerto dalla Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) con sede a Lione, Francia. La IARC, agenzia della Organizzazione Mondiale della Sanità specializzata nella lotta ai tumori, aggiorna continuamente l'elenco delle sostanze cancerogene per l'uomo, distinguendo vari livelli di cancerogenicità. La classificazione degli agenti cancerogeni, considerati nelle monografie IARC in base al rischio per l'uomo, è riportata in Tabella 1². Sono considerate sostanze con evidenza di potere cancerogeno quelle per le quali è stata stabilita una relazione causale tra sostanza cancerogena e cancro (Gruppo 1), mentre nel Gruppo 2A sono incluse le sostanze considerate probabili cancerogene per l'uomo (Tabella 2).

In Europa, negli Stati Uniti e in altri Paesi occidentali, circa il 40% dei nuovi casi di tumore e il 50% delle morti per tumore sono potenzialmente prevenibili in quanto causate da fattori di rischio prevenibili. Tra questi, indubbiamente, il fumo di tabacco rappresenta il principale singolo fattore di rischio essendo associato all'insorgenza di circa un tumore su tre e a ben 17 tipi/sedi di tumore – oltre al tumore del polmone (Tabella 2). Mangiare sano, mantenere il giusto peso corporeo, fare regolarmente attività fisica e moderare il consumo di bevande alcoliche può ridurre fino al 30% il rischio di ammalarsi di tumore – un rischio particolarmente elevato per le persone obese di sviluppare tumori – p.es, il tumore della mammella in post-menopausa, della prostata, del colon-retto, dell'ovaio, dell'endometrio, del rene e del pancreas. Alcune infezioni croniche sono la causa di circa il 10-12% dei tumori, con percentuali di rischio attribuibile che variano molto da Paese a Paese³. Tali infezioni includono vari tipi di *Papilloma virus* (carcinoma della cervice uterina e altri tumori ano-genitali), il virus di *Epstein-Barr* (alcuni linfomi e tumori del cavo orale), l'*Herpes-virus 8* (sarcoma di Kaposi), l'*Helicobacter pylori* (carcinoma dello stomaco e linfoma MALT), i virus dell'*epatite B e C* (carcinoma epatocellulare). Inquinamento ambientale (in particolare quello atmosferico), radiazioni ionizzanti ed esposizione ai raggi ultravioletti si stima siano responsabili di circa il 5% dei tumori⁴.

Gruppo	Descrizione	Numero agenti
Gruppo 1	Cancerogeni per gli esseri umani	120
Gruppo 2 A	Cancerogeni probabili per gli esseri umani	88
Gruppo 2 B	Cancerogeni possibili per gli esseri umani	313
Gruppo 3	Non classificabili come cancerogeni per gli esseri umani	499

TABELLA 1. Classificazione degli agenti considerati nelle monografie IARC in base al rischio cancerogeno per l'uomo

		Sufficiente evidenza nell'uomo	Limitata evidenza nell'uomo
Agenti chimici e composti	Formaldeide	Leucemie, nasofaringe	Cavità nasali e seni paranasali
	Benzene	Leucemie	
Agenti occupazionali	Alluminio	Polmone, vie urinarie	
	Alcool isopropilico	Cavità nasali e seni paranasali	
Metalli	Cromo	Polmone	Cavità nasali e seni paranasali
	Nichel	Polmone, cavità nasali e seni paranasali	
Polveri e fibre	Asbesto	Laringe, polmone, mesotelioma, ovaio	Colon-retto, faringe, stomaco
	Polveri di cuoio e di legno	Cavità nasali e seni paranasali	
Radiazioni	Radon 222	Polmone	Leucemia
	Radio 226 e radio 228	Osso, processo mastoide, seni paranasali	
Agenti biologici	Virus Epstein-Barr	Linfomi, nasofaringe	Carcinoma linfoepiteliale, stomaco
	Virus epatite B, C	Carcinoma epatocellulare	Colangiocarcinoma
	HV8	Sarcoma di Kaposi e linfoma non-Hodgkin	
	Papilloma virus 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cervice	
	Helicobacter pylori	Linfoma, stomaco	
	HIV-1	Ano, cervice, occhio (congiuntiva), linfoma di Hodgkin, sarcoma di Kaposi, linfoma non-Hodgkin	Fegato, pene, pelle (non melanoma), vagina, vulva
Abitudini personali	Alcol	Mammella, colon-retto, laringe, fegato, esofago, cavità orale, faringe	Pancreas
	Fumo di tabacco	Leucemia mieloide, cervice, colon-retto, rene, laringe, fegato, polmone, cavità nasali e seni paranasali, esofago, cavo orale, ovaio, pancreas, faringe, stomaco, uretere, vescica; in figli di fumatori: epatoblastoma	Mammella; in figli di fumatori: leucemia
Farmaci	Ciclosporine	Linfomi non-Hodgkin, cute, altre sedi	
	Estrogeni in menopausa	Endometrio, ovaio	Mammella
	Contraccettivi con estrogeni e progesterone	Mammella, cervice, fegato	
	Estrogeni e progesterone in menopausa	Mammella, endometrio	

TABELLA 2. Agenti cancerogeni per l'uomo e relativi tumori associati

(Modificata da: Cogliano VJ, Baan R, Straif K, et al. Preventable exposures associated with human cancers. J Natl Cancer Inst 2011; 103 (24):1827-39).

La Tabella 3 riporta le percentuali di decessi per diversi tumori che sarebbero potenzialmente evitabili, in Italia, qualora si rimuovesse l'esposizione a fattori di rischio individuali quali fumo, abuso di bevande alcoliche, sovrappeso e obesità, e inattività fisica.

Per quanto riguarda l'Italia, fattori di rischio comportamentali e, quindi, modificabili sono ritenuti responsabili ogni anno di circa 65.000 decessi oncologici (Tabella 4). In ambedue i sessi, il fumo è il fattore di rischio con maggiore impatto a cui sono riconducibili almeno 43.000 decessi annui per tumore⁶. Anche il fumo passivo è stato

Sedi tumorali	Fumo		Abuso alcolico		Eccesso ponderale		Fattori di rischio nutrizionali		Inattività fisica		Combinato	
	M %	F %	M %	F %	M %	F %	M %	F %	M %	F %	M %	F %
Labbra e cavità orale	68	42	72	48	0	0	4	3	3	3	92	72
Nasofaringe	68	42	71	50	0	0	4	3	3	3	91	73
Altri tumori faringe	0	0	72	52	0	0	4	3	3	3	74	55
Laringe	80	91	49	28	0	0	4	3	3	3	91	94
Esofago	63	43	54	34	25	24	13	11	3	3	89	75
Stomaco	23	8	0	0	0	0	7	5	3	3	31	15
Colon-retto	10	6	29	14	19	5	35	36	3	3	65	52
Fegato	33	9	29	18	20	13	0,1	0	3	3	63	37
Pancreas	33	13	0	0	5	7	0	0	3	3	38	22
Trachea, bronchi e polmone	87	65	0	0	0	0	7	6	3	3	89	68
Leucemia	23	2	0	0	6	10	0	0	3	3	31	15
Cistifellea e vie biliari	0	0	0	0	11	25	0,1	0,1	3	3	14	27
Tiroide	0	0	0	0	15	10	0,1	0	3	3	18	13
Rene	29	7	0	0	17	23	0,1	0,1	3	3	43	31
Vescica	43	18	0	0	0	0	0	0	3	3	45	21
Mammella	-	4	27	17	-	6	-	0	-	2	-	27
Cervice	-	9	-	0	-	0	-	0	-	3	-	12
Corpo utero	-	0	-	0	-	40	-	0,1	-	3	-	42
Ovaio	-	0	-	0	-	3	-	0	-	3	-	6

TABELLA 3. Quota percentuale di decessi per tumori potenzialmente evitabili rimuovendo i principali fattori di rischio legati a stili di vita individuali

M = maschi F = femmine

Fattore di rischio	Maschi	Femmine
Fumo	33.569	9.922
Consumo elevato di bevande alcoliche	8.031	4.811
Fattori nutrizionali	6.328	4.323
Eccesso ponderale	3.808	3.173
Inattività fisica	392	606
Combinato*	44.083	20.385

TABELLA 4. Numero di morti evitabili per tumori attribuibili a stili di vita individuali in Italia

(Fonte: Carreras G et al, Epi Prev 2019)

*La somma non corrisponde al totale combinato per la possibile concomitanza di stili di vita individuali.

riconosciuto come responsabile di decessi per neoplasia, incluso un ruolo eziologico anche per una piccola percentuale di tumori della mammella femminile⁵. Stime della mortalità neoplastica potenzialmente prevenibile, in Italia, rimuovendo abitudini di vita individuali sono state prodotte anche dallo studio denominato “Global Burden of Disease (GBD)”⁶.

Le 12 principali modalità per ridurre il rischio di sviluppare un tumore sono riassunte, a cura della Organizzazione Mondiale della Sanità, della IARC e della Commissione Europea, nel *Codice Europeo Contro il Cancro*:

1. Non fumare. Non consumare nessuna forma di tabacco.
2. Rendi la tua casa libera dal fumo. Sostieni le politiche che promuovono un ambiente libero dal fumo sul tuo posto di lavoro.
3. Attivati per mantenere un peso sano.
4. Svolgi attività fisica ogni giorno. Limita il tempo che trascorri seduto.
5. Segui una dieta sana:
 - Consuma molti e vari cereali integrali, legumi, frutta e verdura.
 - Limita i cibi ad elevato contenuto calorico (alimenti ricchi di zuccheri o grassi) ed evita le bevande zuccherate.
 - Evita le carni conservate; limita il consumo di carni rosse e di alimenti ad elevato contenuto di sale.
6. Se bevi alcolici di qualsiasi tipo, limitane il consumo. Per prevenire il cancro è meglio evitare di bere alcolici.
7. Evita un'eccessiva esposizione al sole, soprattutto per i bambini. Usa protezioni solari. Non usare lettini abbronzanti.
8. Osserva scrupolosamente le istruzioni in materia di salute e sicurezza sul posto di lavoro per proteggerti dall'esposizione ad agenti cancerogeni noti.
9. Accerta di non essere esposto a concentrazioni naturalmente elevate di radon presenti in casa. Fai in modo di ridurre i livelli elevati di radon.

10. Per le donne:
 - L'allattamento al seno riduce il rischio di cancro per la madre. Se puoi, allatta il tuo bambino.
 - La terapia ormonale sostitutiva (TOS) aumenta il rischio di alcuni tipi di cancro. Limita l'uso della TOS.
11. Assicurati che i tuoi figli partecipino ai programmi di vaccinazione contro:
 - l'epatite B (per i neonati)
 - il papillomavirus umano (HPV).
12. Partecipa a programmi organizzati di screening per il cancro:
 - dell'intestino (uomini e donne)
 - del seno (donne)
 - del collo dell'utero (donne).

BIBLIOGRAFIA

1. Richard Doll e Richard Peto, *Journal of the National Cancer Institute*; Volume 66, 1981, pp 1191-1308.
2. <https://monographs.iarc.fr/agents-classified-by-the-iarc/>. Consultato il 23.07.2020.
3. Plummer M, de Martel C, Vignat J et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Global Health* 2016; 4: e609-161.
4. American Association for Cancer Research: AACR Cancer Progress Report 2019. Preventing Cancer: Identifying risk factors.
5. Carreras G, Battisti F, Borzoni L, et al. Decessi per patologie non trasmissibili attribuibili a stili di vita in Italia e nelle regioni italiane nel 2016. *Epidemiol Prev* 2019; 43 (5-6): 338-346.
6. Carreras G, Lachi A, Boffi R, et al. Burden of Disease From Breast Cancer Attributable to Smoking and Second-Hand Smoke Exposure in Europe. *Int J Cancer*. 2020 May 1. doi: 10.1002/ijc.33021.

1.3 Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?

AIRTUM Working Group

Il rischio cumulativo di sviluppare un tumore nel corso della vita rappresenta una misura intuitiva della diffusione delle malattie neoplastiche nella popolazione. Esso può essere rappresentato in termini percentuali, esprimendo la probabilità di una persona di ammalarsi di un certo tumore entro una certa età, oppure come un rapporto che indica il numero di persone che bisogna seguire nel corso della loro vita (per convenzione, l'arco di vita considerato va dalla nascita agli 84 anni, una età prossima alla aspettativa di vita della popolazione italiana) perché una di loro sviluppi un tumore. In questa sede, il rischio cumulativo di ammalarsi di tumore nel corso della intera vita è stato stimato a partire dai tassi di incidenza dei tumori per sesso, sede/tipo ed età. Tale metodo è sostanzialmente orientato a fornire la misura dei progressi nella lotta contro le malattie neoplastiche nel corso degli anni e a effettuare confronti tra popolazioni diverse. Tuttavia, va qui sottolineato che questa modalità di calcolo del rischio di ammalarsi di tumore tende a sovrastimare il reale rischio individuale poiché non viene tenuto in considerazione il rischio competitivo di morire per altre cause¹.

Sede/Tipo di tumore	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	40	171
Esofago	168	667
Stomaco	34	68
Colon retto	12	19
Fegato	33	94
Colecisti vie biliari	135	151
Pancreas	49	63
Polmone	10	35
Osso	794	1.112
Melanomi	55	73
Mesotelioma	226	758
Sarcoma di Kaposi	509	1.627
Tessuti molli	272	444
Mammella	599	8
Ovaio		74
Utero cervice		163
Utero (corpo)		46
Prostata	8	
Testicolo	182	
Rene e vie urinarie**	38	89
Vescica***	15	85
Sistema nervoso centrale	97	142
Tiroide	127	48
Linfomi di Hodgkin	281	342
Linfomi non Hodgkin	45	63
Mieloma	94	133
Leucemie	62	104

TABELLA 5. Numero di persone che è necessario seguire da 0 a 84 anni per trovarne una che sviluppi un tumore, per sesso e tipo tumorale Pool AIRTUM 2008-2016.

*comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS (non specificata), laringe

**comprende rene, pelvi e uretere

***comprende sia i tumori infiltranti che non infiltranti

Tenendo presenti queste premesse, la Tabella 5 riporta il rischio cumulativo per diversi tipi di tumori maligni con riferimento alla sede primitiva della neoplasia.

In generale, tanto più il tumore è frequente, tanto minore sarà il numero dei soggetti da seguire per trovare una persona ammalata (i.e., si tratta di un tumore a elevata incidenza). Considerata la elevata frequenza dei tumori prostatici e mammari il rischio cumulativo delle due neoplasie è pari a 8 per ambedue i tumori (nel corso della loro vita 1 maschio o 1 femmina ogni 8 potrà subire una diagnosi di neoplasia prostatica o mammaria) (Tabella 5). Per il tumore del polmone (molto più frequente nel sesso maschile), la probabilità sarà pari a 1 maschio su 10 e 1 donna su 35. Per le neoplasie colo-rettali, la probabilità sarà pari a 1 maschio su 12 e a 1 femmina su 19. D'altra parte, nel caso di tumori rari, il numero di individui da seguire per osservare un caso di neoplasia sarà significativamente più elevato. Per esempio, per individuare un caso di sarcoma di Kaposi risulta necessario seguire nel corso della loro vita 509 maschi e 1.627 femmine.

BIBLIOGRAFIA

1. Coviello E. Le insidie nella stima del rischio cumulativo di ammalare di tumore. *Epidemiol Prev* 2020; 44:191-193.

2 Dati nazionali

2.1 Quanti nuovi tumori maligni saranno diagnosticati in Italia nel 2020?

AIRTUM Working Group

Sulla base dei dati di popolazione raccolti dai Registri Tumori Italiani si stima che, nel 2020, in Italia saranno diagnosticati circa 377.000 nuovi casi di neoplasie maligne (esclusi i tumori della cute non melanomi): 195.000 negli uomini e 182.000 nelle donne (Tabella 6). È importante chiarire che questo numero totale rappresenta il frutto di una proiezione basata sui tassi di incidenza dei tumori diagnosticati fino al 2016 nelle aree italiane coperte dai registri tumore tenendo conto dell'età, del sesso e della area geografica di residenza. Fattori, questi, che non rimangono costanti nei vari periodi di registrazione dei tumori su base di popolazione, e che possono causare di per sé differenze temporali nelle stime. Inoltre, data la vasta eterogeneità delle malattie oncologiche, la lettura del quadro complessivo va accompagnata, per una visione esaustiva, da analisi specifiche patologia per patologia. In questa prospettiva sono disponibili altre proiezioni sul numero assoluto di tumori che si verificheranno in Italia nel 2020. Essendo basate su metodologie diverse, hanno prodotto risultati differenti. Per esempio, secondo le proiezioni dell'European Cancer Information System (<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>) – in Italia nel 2020 saranno diagnosticati 382.670 nuovi casi di tumore, un numero del 2% superiore alla presente proiezione AIRTUM. Si tratta, per quella proiezione, di sovrastime relative soprattutto ai tumori oggetto di screening di popolazione (p.es., +11% rispetto alle stime AIRTUM per i tumori del colon-retto e +33% per i tumori della cervice uterina).

Osservando nella Tabella 6 la distribuzione dei tumori più frequenti in base al sesso, i dati confermano, anche per il 2020, che il tumore della prostata è la più frequente neoplasia diagnosticata negli uomini italiani, 36.074 nuove diagnosi che rappresentano il 18,5% di tutti i tumori maschili. Seguono il tumore del polmone (27.554 diagnosi, 14,1% dei casi maschili), del colon-retto (12,0%), della vescica (10,5%) e del rene (4,6%). Tra le donne, è sempre il tumore della mammella la neoplasia più frequente, con 54.976 nuove diagnosi stimate per il 2020 (il 30,3% di tutti i tumori femminili). Le altre neoplasie più frequenti nelle donne sono i tumori del colon-retto (20.282 casi,

Sede	Maschi	Femmine	Totale
	N. (%)	N. (%)	N. (%)
Vie Aero Digestive Superiori -VADS*	7.276 (3,7)	2.580 (1,4)	9.856 (2,6)
Esofago	1.710 (0,9)	684 (0,4)	2.394 (0,6)
Stomaco	8.458 (4,3)	6.098 (3,4)	14.556 (3,9)
Colon-Retto	23.420 (12,0)	20.282 (11,2)	43.702 (11,6)
Fegato	8.978 (4,6)	4.034 (2,2)	13.012 (3,5)
Pancreas	6.847 (3,5)	7.416 (4,1)	14.263 (3,8)
Colecisti e vie biliari	2400 (1,2)	3.000 (1,7)	5.400 (1,4)
Polmone	27.554 (14,1)	13.328 (7,3)	40.882 (10,9)
Melanomi	8.147 (4,2)	6.716 (3,7)	14.863 (4,0)
Mesotelioma	1.523 (0,8)	463 (0,3)	1.986 (0,5)
Mammella		54.976 (30,3)	54.976 (14,6)
Ovaio		5.179 (2,8)	5.179 (1,4)
Utero (cervice)		2.365 (1,3)	2.365 (0,6)
Utero (corpo)		8.335 (4,6)	8.335 (2,2)
Prostata	36.074 (18,5)		36.074 (9,6)
Testicolo	2.289 (1,2)		2.289 (0,6)
Rene, vie urinarie**	9.049 (4,6)	4.472 (2,5)	13.521 (3,6)
Vescica***	20.477 (10,5)	5.015 (2,8)	25.492 (6,8)
Sistema Nervoso Centrale	3.533 (1,8)	2.589 (1,4)	6.122 (1,6)
Tiroide	3.333 (1,7)	9.850 (5,4)	13.183 (3,5)
Linfomi di Hodgkin	1.222 (0,6)	929 (0,5)	2.151 (0,6)
Linfomi non Hodgkin	7.011 (3,6)	6.171 (3,4)	13.182 (3,5)
Mieloma multiplo	3.019 (1,6)	2.740 (1,5)	5.759 (1,5)
Leucemie, tutte	4.738 (2,4)	3.229 (1,8)	7.967 (2,1)
Totale	194.754 ****	181.857	376.611

TABELLA 6. Numero di nuovi casi di tumore (e percentuali sul totale) stimati per il 2020 in base al sesso e per le sedi più frequenti[§]. Sono esclusi i carcinomi della cute non melanomi

[§] Il numero totale dei casi stimati per il 2020 è stato calcolato applicando un modello statistico indipendente da quello usato per ciascuna singola sede

* VADS (Vie Aero Digestive Superiori): comprendono lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe

** Sono inclusi: rene, pelvi e uretere

*** Sono inclusi tumori infiltranti e non infiltranti

**** Sono inclusi 589 casi di tumori della mammella maschili

11,2% di tutte le diagnosi), del polmone (7,3%), della tiroide (5,4%), dell'endometrio (4,6%) (Tabella 6).

L'età rappresenta, sebbene indirettamente quale contenitore della durata delle varie esposizioni individuali, uno dei principali determinanti della frequenza dei tumori

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
Totale casi incidenti	100% n=15.829	100% n=76.201	100% n=102.724	100% n=29.918	100% n=66.446	100% n=85.493
1°	Testicolo 12%	Prostata 22%	Prostata 20%	Mammella 41%	Mammella 35%	Mammella 22%
2°	Melanomi 10%	Polmone 14%	Polmone 17%	Tiroide 15%	Colon-retto 11%	Colon-retto 16%
3°	LNH 8%	Colon-retto 12%	Colon-retto 14%	Melanomi 8%	Utero (corpo) 7%	Polmone 8%
4°	Tiroide 8%	Vescica* 9%	Vescica* 11%	Colon-retto 4%	Polmone 7%	Pancreas 6%
5°	Colon-retto 7%	VADS** 5%	Stomaco 5%	Utero cervice 4%	Tiroide 5%	Stomaco 5%

TABELLA 7. Cinque tumori più frequenti (esclusi i carcinomi della cute non melanomi) come percentuale sul totale dei tumori incidenti stimati per il 2020, per sesso e fascia di età

Pool AIRTUM, 2008-2016. I dati presentati non sono frutto di stime ma sono casi reali forniti dai registri per le annate indicate

*Sono incluse neoplasie infiltranti e non infiltranti

**VADS (Vie Aero Digestive Superiori), comprendono le seguenti sedi: lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe

nelle popolazioni. Nella Tabella 7 vengono riportate le frequenze dei primi 5 tumori più frequenti in tre classi di età (<50, 50-69, 70+) negli uomini e nelle donne. Negli uomini, il tumore del testicolo (12%) è il più frequente sotto i 50 anni, mentre nella classe 50-69 anni e negli ultrasessantenni, il tumore più frequente è quello della prostata (22% e 20%, rispettivamente). Nelle donne, è il cancro della mammella la neoplasia più frequente in tutte le classi di età (pur con percentuali diverse: dal 41% nelle giovani sotto i 50 anni al 22% nelle donne di 70 o più anni. Ai tumori della mammella fanno seguito, nell'ordine, i tumori della tiroide e i melanomi nelle giovani; le neoplasie colon-rettali, polmonari ed endometrio nelle donne delle classi di età più avanzate (Tabella 7).

Per essere accreditati da AIRTUM, i Registri Tumori Italiani di popolazione devono adottare procedure di raccolta dati che soddisfino precisi criteri di qualità per la completezza e l'accuratezza – criteri ulteriormente validati a livello internazionale dalla International Association of Cancer Registries (IARC), Lione. L'omogeneità della raccolta dati dei nuovi casi oncologici permette, quindi, di confrontare con sufficiente affidabilità gli indicatori epidemiologici dei tumori tra le aree geografiche italiane (Tabella 8). Tenendo conto delle diverse strutture per età delle popolazioni maschili e femminili, anche per i casi incidenti osservati nel periodo 2008-2016 persiste (sia negli uomini che nelle donne) un gradiente geografico Nord-Sud nella frequenza dei tumori in Italia. In confronto ai 735,5 nuovi casi per anno ogni 100.000 uomini per tutti i tumori nel loro complesso documentati nei Registri Tumori del Nord Italia, i

Incidenza	Maschi				Femmine			
	Nord	Centro	Sud-Isole	ITALIA	Nord	Centro	Sud-Isole	ITALIA
Vie aerodigestive superiori*	29,0	23,0	23,5	27,0	7,4	5,7	4,9	6,5
Esofago	7,8	4,1	3,4	6,3	2,0	1,4	0,8	1,6
Stomaco	32,6	36,9	24,5	30,7	16,1	19,1	12,9	15,5
Colon-retto	93,0	95,7	85,0	91,0	58,6	62,1	55,1	57,9
Fegato	32,1	21,6	30,9	30,8	10,3	7,4	12,4	10,6
Colecisti vie biliari	7,4	7,0	8,6	7,7	6,5	6,2	8,0	6,9
Pancreas	24,0	19,6	17,2	21,6	18,4	15,8	13,2	16,7
Polmone	105,2	102,9	102,9	104,3	34,7	32,8	21,1	30,6
Osso	1,4	1,6	1,4	1,4	1,1	1,2	0,9	1,0
Melanomi	23,5	26,6	12,4	20,4	19,0	20,8	10,4	16,5
Mesotelioma	5,2	2,8	3,2	4,4	1,6	0,6	0,7	1,3
Sarcoma di Kaposi	1,9	1,1	2,8	2,1	0,5	0,3	1,0	0,6
Tessuti molli	4,3	4,3	3,6	4,1	2,7	2,6	2,2	2,5
Mammella	1,9	1,5	1,5	1,7	162,6	145,2	123,6	149,7
Ovaio					15,4	15,7	14,5	15,2
Utero cervice					7,6	8,0	6,9	7,4
Utero (corpo)					24,4	25,3	22,8	24,1
Prostata	147,3	139,6	108,3	135,7				
Testicolo	7,3	6,7	6,6	7,0				
Rene e vie urinarie**	31,8	31,8	19,1	28,1	13,3	13,3	8,2	11,8
Vescica***	67,4	73,4	70,6	68,9	13,0	13,8	10,8	12,4
S.N.C.^	11,4	12,1	10,3	11,2	7,7	8,1	7,2	7,6
Tiroide	9,2	11,0	9,5	9,4	24,9	28,6	27,2	26,0
L. Hodgkin	4,2	4,7	3,9	4,1	3,5	3,6	3,3	3,4
L. non Hodgkin	26,2	23,7	20,2	24,2	18,3	16,0	13,9	16,8
Mieloma	11,1	12,2	10,6	11,1	7,8	8,3	7,3	7,7
Leucemie, tutte	17,2	18,2	17,8	17,5	10,2	10,7	10,9	10,5
Totale	735,5	708,5	635,7	704,4	512,0	493,9	423,0	484,7

TABELLA 8. Tasso medio annuale di incidenza dei tumori in Italia, per sede/tipo, sesso, e area geografica[§]

[§] Periodo 2008-2016, standardizzazione sulla popolazione nuova europea 2013 per 100.000 abitanti

* Vie Aero Digestive Superiori comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe

** Comprende rene, pelvi e uretere

*** Comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti

^ S.N.C. comprende cervello e sistema nervoso centrale

nuovi casi annui erano 708,5/100.000 nel Centro Italia e 635,7/100.000 nel Sud Italia. Un quadro simile è stato registrato tra le donne, da 512,0 casi/anno/100.000 nel Nord a 423,0 casi/anno/100.000 al Sud. Alcune differenze emerse nelle singole sedi neoplastiche meritano particolare attenzione (Tabella 8). I tumori del fegato, della colecisti e delle vie biliari sono più frequenti nel Sud rispetto al Nord o al Centro Italia nelle donne e rispetto al Centro Italia negli uomini. Negli uomini, l'incidenza del tumore del polmone è risultata sovrapponibile nel Nord (105,2 casi/anno/100.000), Centro (102,9) e Sud (102,9) Italia (in media, 104,3 casi/anno/100.000). Per quanto riguarda il melanoma, l'incidenza al Nord e al Centro Italia è risultata due volte più frequente che al Sud sia negli uomini che nelle donne – una osservazione di particolare importanza per la prevenzione primaria di tale neoplasia.

È opportuno ricordare che le osservazioni sopra riportate si riferiscono a diagnosi oncologiche effettuate nel periodo 2008-2016. Le differenze riscontrate sono conseguenza sia di esposizioni ad agenti potenzialmente cancerogeni avvenute nei decenni precedenti sia della implementazione di programmi di prevenzione secondaria tramite screening organizzati (mammella, cervice, colon-retto) od opportunistici (p.es., tiroide, prostata). Esse rappresentano comunque un importante dato osservazionale per la futura programmazione sanitaria in relazione alle campagne di prevenzione primaria e secondaria e come feedback per la valutazione degli esiti delle azioni intraprese negli anni precedenti.

BIBLIOGRAFIA

1. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/> – Accesso effettuato il 10.08.2020

2.2 Incidenza: andamento temporale dei tumori in Italia dal 2008 al 2016

AIRTUM Working Group

In questo paragrafo vengono illustrate, in termini percentuali e in base al sesso e all'età, le variazioni statisticamente significative ($p < 0,05$) degli andamenti nei tassi di incidenza delle principali neoplasie maligne registrate nelle aree Italiane coperte da Registri Tumori di popolazione nel periodo 2008-2016 (Tabella 9).

Quali tumori sono in aumento?

Nel complesso di tutti i tumori, un aumento statisticamente significativo tra il 2008 e il 2016 è stato documentato nel totale delle donne (+1,3% medio annuo) e al di sotto dei 50 anni dello +0,7% per anno negli uomini e +1,6% per anno nelle donne. I melanomi rappresentano indubbiamente i tumori che hanno registrato il maggior incremento medio annuale, negli uomini (+8,8% in totale, +9,1% negli over 70) come nelle donne (+7,1% in totale, +7,6% nelle under 50) e in tutte le fasce di età. Si tratta di incrementi molto sostenuti che, sebbene rispecchino esposizioni iniziate nei decenni scorsi (in particolare esposizioni volontarie ai raggi UV) e la recente disponibilità di tecniche diagnostiche sempre più accurate, indicano la necessità di implementare interventi tempestivi di prevenzione primaria per invertire tale andamento nei prossimi anni.

Sede/Tipo di tumore	Maschi età				Femmine età			
	0-49	50-69	70+	Totale	0-49	50-69	70+	Totale
	%	%	%	%	%	%	%	%
VADS**	-4,8	-2,9	0	-1,0	0	0	+3,0	+2,1
Esofago	0	0	0	0	0	0	0	0
Stomaco	-3,5	-4,3	-3,0	-1,9	-4,6	-4,7	-1,5	-1,4
Colon retto	0	-4,1	-2,3	-1,4	0	-3,0	-1,8	-1,2
Fegato	-8,1	-2,6	-2,4	-1,1	0	-2,7	-3,4	-2,0
Colecisti vie biliari	0	0	0	0	0	-5,5	-2,6	-2,8
Pancreas	0	0	+2,2	+3,0	0	+1,9	+2,4	+3,4
Polmone	-3,8	-6,2	-3,3	-1,7	0	+2,2	+2,8	+3,4
Melanomi	+7,3	+7,5	+9,1	+8,8	+7,6	+6,0	+7,1	+7,1
Mesotelioma	0	-6,1	+3,1	0	0	-7,4	0	0
Sarcoma di Kaposi	0	-10,6	-7,4	-6,7	0	0	-7,5	-8,0
Tessuti molli	0	0	+2,5	+2,4	0	0	0	0
Mammella					+1,6	+0,7	+0,8	+2,0
Ovaio					0	-1,8	-1,9	0
Utero cervice					0	0	-2,5	0
Utero (corpo)					+2,3	0	0	+1,0
Prostata	+3,4	0	-0,4	0				
Testicolo	+2,6	0	0	+1,8				
Rene e vie urinarie §	+2,5	0	0	+2,9	0	+2,0	0	+2,2
Vescica §§	0	-2,2	-1,4	0	0	0	0	+1,7
Sistema nervoso centrale	0	0	0	+1,4	0	0	0	0
Tiroide	0	0	+4,4	+4,6	+3,5	+3,5	0	+3,5
Linfoma di Hodgkin	0	0	0	+1,2	0	0	0	0
Linfoma non Hodgkin	0	0	0	0	0	0	0	+1,7
Mieloma	0	0	-1,4	0	0	0	-1,8	0
Leucemie	0	-4,5	-3,0	-1,9	0	-2,6	-3,4	-2,1
Totale (esclusi tumori cute non melanoma)	+0,7	-1,9	-1,4	0	+1,6	0	0	+1,3

TABELLA 9. Variazioni percentuali medie annue (VPMA)* statisticamente significative dei tassi di incidenza, per sede/tipo di tumore, sesso ed età. AIRTUM 2008-2016

*VPMA=0 significa che il trend non è statisticamente significativo

**VADS Vie Aero Digestive Superiori, comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS e laringe

§ Comprende rene, pelvi e uretere

§§ Comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti

Anche gli aumenti di incidenza dei tumori del polmone nelle donne (+3,4% medio annuo complessivamente) over 50 anni (+2,2% nella fascia 50-69 e + 2,8% nella fascia 70+) di età richiedono attenzione ed interventi preventivi mirati. È lecito ipotizzare che tale incremento, più evidente nelle ultrasessantenni, sia dovuto principalmente al fumo di tabacco, abitudine molto diffusa nelle donne italiane a partire dalla fine degli anni '80. I tumori maligni della mammella mostrano un aumento di incidenza tra il 2008 e il 2016 in tutte le fasce di età, ma l'incremento è più evidente nella fascia di età sotto i 50 anni (+1,6% medio annuo). Da sottolineare, inoltre, l'aumento dei tumori del pancreas sia negli uomini (+3,0%) che nelle donne (+3,4%), in particolare nelle fasce di età ≥ 70 anni e dei tumori della tiroide (+4,6% negli uomini e +3,5% nelle donne. Quest'ultimo dato si può ritenere sostanzialmente attribuibile alla diffusione di uno "screening opportunistico" sia nei maschi (+4,4% negli over 70) che nelle femmine (+3,5% nelle fasce di età fino a 69 anni (Tabella 9). Sempre in ottica di screening opportunistici, va segnalato l'aumento del 3,4% medio annuo della incidenza dei tumori della prostata negli uomini sotto i 50 anni di età.

Quali tumori sono in calo?

Tra il 2008 e il 2016, l'incidenza di molti tumori è diminuita in entrambi i sessi e in tutte le fasce di età. Tra questi tumori, va segnalata la diminuzione dei tumori dello stomaco, soprattutto nelle età inferiori ai 70 anni (p.es., -4,3% e -4,7% medio annuo, rispettivamente, negli uomini e nelle donne di 50-69 anni); del colon-retto (p.es., -4,1% e -3,0% medio annuo negli uomini e donne tra i 50 e i 69 anni, la fascia di età oggetto di screening di popolazione); del fegato (p.es., in media, -8,1% all'anno nei maschi sotto i 50 anni e -3,4% nelle donne sopra i 70 anni) e delle vie biliari (Tabella 9).

Un cenno a parte merita la diminuzione dell'incidenza dei tumori del polmone, limitata agli uomini di tutte le età con un picco di diminuzione pari al -6,2% nella fascia 50-69 anni. Essa rappresenta un indubbio successo delle campagne anti fumo di tabacco per la prevenzione dei tumori (e delle altre malattie causate dal fumo) e uno stimolo a implementarle con lo stesso impegno nelle donne, tra le quali l'incidenza del tumore del polmone è ancora in aumento. Da notare, inoltre, la diminuzione dell'incidenza delle leucemie nel loro complesso sopra i 50 anni sia negli uomini che nelle donne (Tabella 9).

2.3 I tumori come causa di morte

Greta Carioli¹, Paola Bertuccio¹, Matteo Malvezzi¹, Claudia Santucci¹, Eva Negri¹, Carlo La Vecchia¹, Diego Serraino²

¹ Università degli Studi di Milano

² Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS

In Italia, nel 2017, i tumori hanno causato la morte di 180.085 persone (di cui 179.351 residenti in Italia) equivalenti al 27,7% di tutte le 650.614 morti registrate in quell'anno. Come descritto in dettaglio nella Tabella 10, si tratta di 79.962 morti tra le donne e 100.123 tra gli uomini – nel complesso, 170.554 morti sono state causate da tumori maligni e 9.531 da tumori benigni o dal comportamento incerto¹. Il tumore del polmone

costituiva, con il 18,8%, la più frequente causa di morte oncologica, seguito dai tumori del colon-retto e ano (10,8%), della mammella femminile (7,2%), del pancreas (6,9%) e del fegato (5,1%). Negli uomini, di gran lunga la prima causa di morte oncologica era rappresentata dal tumore del polmone (23.928 morti, il 23,9%) seguito dai tumori del colon retto e ano (10,6%) e prostata (7,7%). Nelle donne, era il tumore della mammella la prima causa di morte oncologica (16,1% di tutti i decessi per tumore maligno), seguito dal tumore del polmone (12,5%) e dai tumori del colon retto e ano (11,0%).

Poiché i dati relativi alle cause di morte (incluse quelle per tumore) sono disponibili

Decessi per tumore maligno	Maschi	Femmine	Totale
Tumori maligni delle labbra, cavità orale e faringe	2.103	1.103	3.206
Tumori maligni dell'esofago	1.409	512	1.921
Tumori maligni dello stomaco	5.518	3.889	9.407
Tumori maligni del colon, del retto e dell'ano	10.604	8.803	19.407
Tumori maligni del fegato e dei dotti biliari intraepatici	6.156	3.107	9.263
Tumori maligni del pancreas	5.998	6.388	12.386
Tumori maligni della laringe	1.428	186	1.614
Tumori maligni della trachea, dei bronchi e dei polmoni	23.928	9.976	33.904
Melanomi maligni della cute	1.193	872	2.065
Tumori maligni del seno	154	12.841	12.995
Tumori maligni della cervice uterina		494	494
Tumori maligni di altre parti dell'utero		2.695	2.695
Tumori maligni dell'ovaio		3.336	3.336
Tumori maligni della prostata	7.696		7.696
Tumori maligni del rene	2.462	1.244	3.706
Tumori maligni della vescica	4.863	1.390	6.253
Tumori maligni del cervello e del sistema nervoso centrale	2.368	1.828	4.196
Tumori maligni della tiroide	197	302	499
Morbo di Hodgkin e linfomi	2.920	2.398	5.318
Leucemia	3.466	2.785	6.251
Tumori maligni del tessuto linfatico/ematopoietico	1.821	1.761	3.582
Altri tumori maligni	10.641	9.719	20.360
Totale decessi per tumore maligno	94.925	75.629	170.554
Totale decessi per tumore benigno (e di comportamento incerto)	5.198	4.333	9.531
Totale decessi per tumori (maligni e benigni)	100.123	79.962	180.085

TABELLA 10. Numero di morti attribuite a malattie neoplastiche in Italia nel 2017 (Fonte: ISTAT)

con ritardo di alcuni anni, proiezioni utilizzabili in sanità pubblica per la programmazione e l'allocazione delle risorse sanitarie vengono prodotte attraverso l'uso di modelli matematici. In particolare, si tratta di stime prodotte partendo dai dati di mortalità (EUROSTAT e/o ISTAT) che proiettano per l'anno corrente il numero di decessi e dei tassi di mortalità per tumore per l'Unione Europea e per i suoi principali paesi, fra cui l'Italia^{2,3}. Riportiamo qui le stime per il 2020 partendo dai dati di mortalità rilasciati dall'ISTAT per l'anno 2015.

Nel 2020, si stima che, in Italia, i tumori saranno la causa di morte per 101.900 maschi e 81.300 femmine (Tabella 11), un numero assoluto di poco aumentato per l'invecchiamento della popolazione rispetto a quello documentato per il 2017 dall'ISTAT. Infatti, rispetto al quinquennio precedente, le proiezioni nei due sessi indicano andamenti in diminuzione in entrambi i sessi con i tassi di mortalità standardizzati per età che diminuiranno del 6% nella popolazione maschile e del 4% in quella femminile (tassi di mortalità proiettati per il 2020: 323/100.000 nei maschi, 190/100.000 nelle femmine). Si stima che, nei maschi, il tasso di mortalità per il tumore del polmone (che rappresenta oltre il 20% dei decessi per tumore nel sesso maschile) sia di 74,0/100.000, con una diminuzione rispetto al 2015 dell'11,2%. Il tasso di mortalità previsto per il tumore dello stomaco è 16,8/100.000 (-11,0% rispetto al 2015), per i tumori del colon-retto è pari a 35,6/100.000 (diminuzione dell'11,0% rispetto al 2015), mentre il tumore del pancreas ha tassi pressoché stabili (2015: 18,9/100.000; 2020: 19,1/100.000). Rispetto al 2015, nel 2020 stime decrescenti dei tassi di mortalità sono previste per le neoplasie prostatiche (-15,6%), vescicali e leucemie (meno 9,8% e 3,9%, rispettivamente).

Anche nel sesso femminile, gli andamenti dei tassi di mortalità per tumori previsti per il 2020 mostrano un andamento decrescente, con la eccezione delle neoplasie polmonari. Rispetto al 2015, il tasso di mortalità stimato per tumori del polmone nelle donne italiane per il 2020 è superiore del 5,2% (valore stimato per il 2020: 26,3/100.000; detto valore si avvicina a quello del tumore della mammella [29,5, il più alto previsto]). Il tasso di mortalità nel 2020 per tumori mammari diminuisce di oltre il 6%, rispetto al 2015. Per lo stomaco si prevede una riduzione di circa il 20% (tasso di mortalità previsto per il 2020: 7,6/100.000). Per i tumori del colon-retto si prevede un tasso di mortalità del 22,8 (-8,4%, rispetto al 2015). Come nei maschi, anche nelle femmine l'andamento dei tassi di mortalità per neoplasie pancreatiche è stabile (tasso osservato nel 2015 e tasso previsto pari a 14,7/100.000). Nel 2020, i tassi previsti per utero e ovaio sono pari a 7,5/100.000, con un decremento del 3,3% per l'utero e del 11,9% per l'ovaio rispetto ai valori del 2015. Rispetto ai valori osservati nel 2015, il tasso di mortalità per il tumore della vescica diminuisce del 2,6% (tasso previsto per il 2020: 2,7/100.000). L'andamento del tasso di mortalità per leucemie è stabile (tassi osservati 2015 e tassi previsti 2020: 6,4/100.000).

Rispetto all'Unione Europea³, le stime dei tassi di mortalità in Italia per il 2020 sono, in generale, più favorevoli (Figura 2); fanno eccezione le neoplasie pancreatiche nei maschi e le leucemie e le neoplasie vescicali nelle femmine.

In conclusione, i tassi di mortalità per neoplasia previsti per il 2020 sono in decremento in entrambi i sessi e indipendentemente dalla sede neoplastica. Fa eccezione il tasso di mortalità per neoplasie polmonari nelle femmine, che è aumentato del 5,2% mentre i tassi di mortalità previsti per neoplasie pancreatiche (in entrambi i sessi) e leucemie (nelle femmine) hanno andamento stabile.

ITALIA		Numero di morti osservato nel 2015
UOMINI	Cavo orale, faringe	1.899
	Esofago	1.359
	Stomaco	5.491
	Colon-retto	11.599
	Fegato (tumore primario)	4.270
	Pancreas	5.555
	Laringe	1.319
	Polmone	24.405
	Prostata	7.214
	Rene	2.968
	Vescica	4.440
	Sistema nervoso centrale	2.528
	Tiroide	219
	Leucemie	3.406
	Tutti i tumori (maligni e benigni)	99.588
	DONNE	Cavo orale, faringe
Esofago		485
Stomaco		3.933
Colon-retto		10.450
Fegato (tumore primario)		2.043
Pancreas		5.945
Laringe		161
Polmone		9.570
Mammella		12.312
Utero (cervice e corpo)		2.969
Ovaio		3.269
Rene		1.470
Vescica		1.214
Sistema nervoso centrale		2.195
Tiroide		331
Leucemie		2.629
Tutti i tumori (maligni e benigni)	79.498	

TABELLA 11. Numero di decessi e tassi di mortalità (per 100.000 abitanti) per tumore osservati nel 2015 in Italia, numero di decessi e tassi di mortalità predetti per il 2020, intervalli di previsione (IP) al 95% e differenze percentuali fra i tassi del 2020 e del 2015

*Tasso di mortalità standardizzato per età [popolazione di riferimento: popolazione Europea 2013]

Numero di morti predetto al 2020 (IP al 95%)	Tasso* osservato nel 2015	Tasso* predetto al 2020 (IP al 95%)	Differenza % 2020 versus 2015
1.900 (1.718-1.994)	6,43	5,86 (5,43-6,30)	-8,8
1.400 (1.260-1.466)	4,59	4,28 (3,96-4,60)	-6,7
5.300 (5.088-5.544)	18,84	16,76 (16,06-17,47)	-11,0
11.300 (10.823-11.801)	40,01	35,59 (34,04-37,15)	-11,0
5.400 (5.079-5.631)	14,43	16,79 (15,93-17,65)	16,3
6.100 (5.886-6.221)	18,91	19,06 (18,53-19,59)	0,8
1.000 (910-1.153)	4,52	3,27 (2,89-3,65)	-27,6
23.400 (22.705-24.066)	83,25	73,96 (71,77-76,15)	-11,2
6.800 (6.627-7.018)	25,76	21,74 (21,12-22,36)	-15,6
3.300 (3.160-3.458)	10,17	10,43 (9,96-10,91)	2,6
4.400 (4.205-4.602)	15,67	14,14 (13,50-14,78)	-9,8
2.700 (2.562-2.846)	8,52	8,49 (8,05-8,93)	-0,4
200 (199-263)	0,75	0,73 (0,62-0,83)	-3,0
3.600 (3.451-3.750)	11,84	11,38 (10,92-11,85)	-3,9
101.900 (100.256-103.516)	343,03	322,54 (317,50-327,59)	-6,0
1.000 (966-1.097)	2,48	2,41 (2,25-2,57)	-3,0
500 (422-519)	1,21	1,06 (0,93-1,19)	-12,4
3.400 (3.203-3.680)	9,47	7,56 (6,96-8,17)	-20,1
10.300 (9.733-10.788)	24,88	22,79 (21,80-23,77)	-8,4
2.400 (2.203-2.569)	5,08	5,50 (5,02-5,98)	8,3
6.300 (6.096-6.501)	14,77	14,72 (14,25-15,18)	-0,4
200 (140-190)	0,42	0,40 (0,33-0,46)	-5,9
10.600 (10.255-10.941)	24,98	26,27 (25,45-27,09)	5,2
12.300 (11.928-12.635)	31,48	29,46 (28,52-30,40)	-6,4
3.100 (2.917-3.188)	7,79	7,54 (7,22-7,86)	-3,3
3.000 (2.775-3.307)	8,65	7,62 (6,90-8,33)	-11,9
1.600 (1.501-1.735)	3,61	3,75 (3,46-4,04)	3,9
1.300 (1.185-1.346)	2,77	2,70 (2,52-2,88)	-2,6
2.400 (2.250-2.484)	5,97	6,01 (5,71-6,32)	0,7
300 (251-362)	0,81	0,69 (0,55-0,82)	-15,3
2.800 (2.696-2.951)	6,45	6,43 (6,11-6,75)	-0,3
81.300 (79.949-82.645)	197,92	189,55 (186,00-193,09)	-4,2

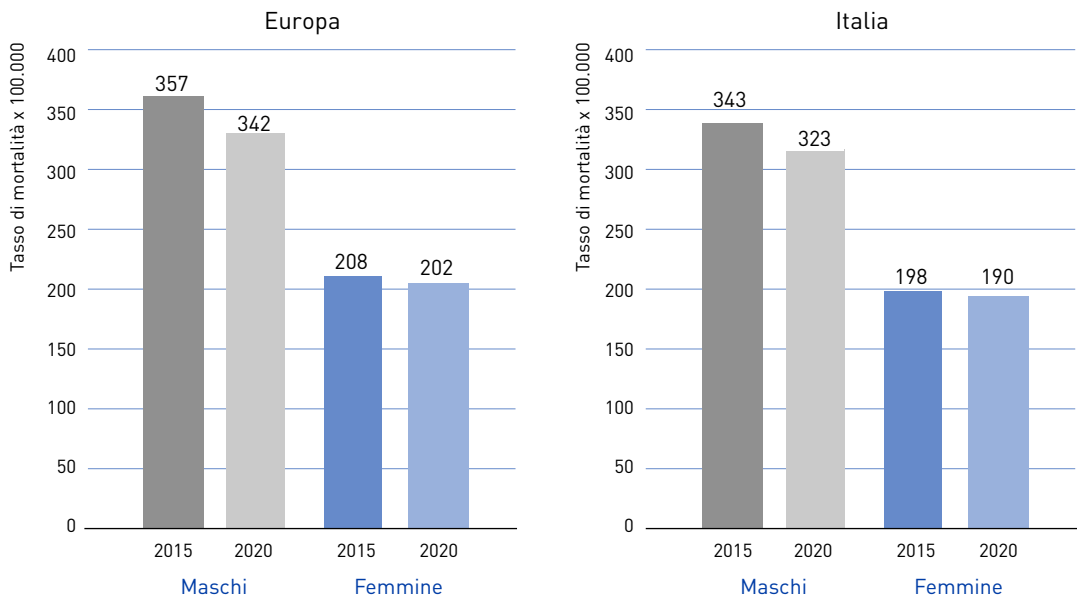


FIGURA 2. Tassi di mortalità (per 100.000 abitanti) per tumore osservati in Europa e in Italia nel 2015 e proiezioni nel 2020 per sesso

Nei maschi, la generale diminuzione della mortalità per neoplasie può essere ricondotta alla riduzione dei tassi di mortalità dei tumori tabacco-relati, effetto che non si è visto nelle femmine tra le quali campagne anti-fumo possono aiutare a controllare l'epidemia del tumore del polmone e di altri tumori tabacco-correlati.

Sebbene particolare merito nella riduzione dei tassi di mortalità può essere attribuito al perfezionamento delle tecniche diagnostiche e ai progressi terapeutici, questi effetti positivi non si sono registrati per il carcinoma del pancreas, per il quale mancano significativi progressi sia nella diagnosi sia nel trattamento.

BIBLIOGRAFIA

- http://dati.istat.it/index.aspx?datasetcode=dcis_cmorte1_res
- Carioli G, Bertuccio P, Boffetta P, Levi F, La Vecchia C, Negri E, et al. European cancer mortality predictions for the year 2020 with a focus on prostate cancer. *Ann Oncol.* 2020;31(5):650-8.
- Malvezzi M, Arfe A, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2011. *Ann Oncol.* 2011;22(4):947-56.
- European Commission. Eurostat population database <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/population/data/database>

2.4 Sopravvivenza, quanto si vive dopo la diagnosi di tumore

Stefano Ferretti¹, Luigino Dal Maso², Stefano Guzzinati³

¹ Università di Ferrara, Azienda USL di Ferrara, Registro Tumori della Romagna, sede di Ferrara

² Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS

³ Registro Tumori del Veneto, Servizio Epidemiologico Regionale e Registri, Azienda Zero, Padova

Lo studio della sopravvivenza dei pazienti oncologici (la probabilità di essere vivi a vari intervalli di tempo dopo la diagnosi) è uno strumento di fondamentale importanza per la valutazione globale degli esiti in oncologia, dalle azioni di prevenzione primaria e secondaria, alla tempestività ed efficacia della diagnosi e terapia, all'assistenza e alle cure terminali. Nell'ultimo decennio, l'analisi della sopravvivenza e del rischio cumulativo di morte hanno anche consentito di misurare un "tempo per la guarigione", in termini di riduzione progressiva del rischio di morte fino a ritornare a quello della popolazione generale.¹

I dati di sopravvivenza netta a 5 anni presentati in questa sezione rispecchiano la realtà fotografata dai Registri Tumori Italiani di popolazione negli anni passati, al pari di quanto avviene per i Registri Tumori Europei con i dati riportati da EURO CARE.^{2,3} Nonostante la soglia dei 5 anni di sopravvivenza dopo la diagnosi non rappresenti per

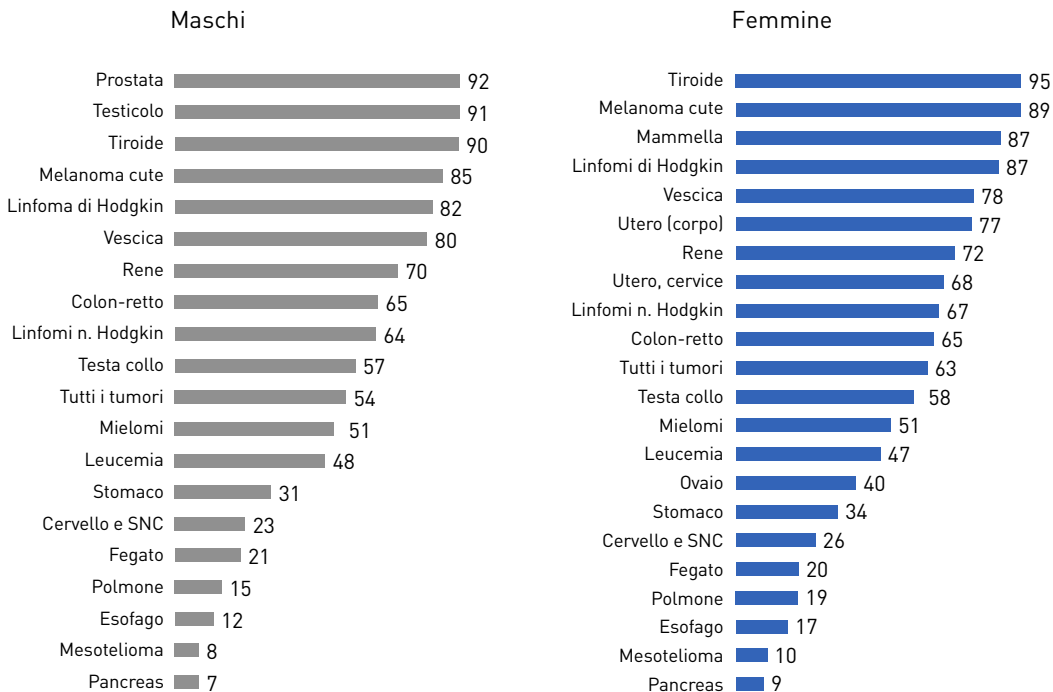


FIGURA 3. Sopravvivenza* a 5 anni dalla diagnosi per sesso dei casi incidenti nel 2005-2009

*Sopravvivenza stimata tenendo conto della attesa di vita e della mortalità competitiva

la maggior parte dei tumori un riferimento per la guarigione, questo indicatore è largamente utilizzato per l'analisi degli esiti in oncologia.³

Procedendo dai dati presentati nella Figura 3, si propongono alcune riflessioni sintetiche:

- Il gruppo di neoplasie a più alta sopravvivenza è caratterizzato da patologie che possono fruire, ormai da tempo, di diagnosi tempestive e terapie efficaci (testicolo, linfoma di Hodgkin). Per altre patologie sono da chiamare in causa strategie diagnostiche sempre più sensibili, dai programmi di screening organizzato di dimostrata appropriatezza (mammella)⁴ a quelli di screening spontanei che scontano ancora problemi di costo/beneficio quali prostata⁵ e melanoma,⁶ o di efficacia non dimostrata con alto tasso di sovradiagnosi (p.es., tiroide).⁷
- Tra i tumori oggetto di screening di popolazione si segnala il progressivo miglioramento prognostico dei tumori della mammella e del colon-retto (dal 52% di sopravvivenza relativa a 5 anni negli anni '90 al 65% per le diagnosi fin al 2009⁸), integrato dalla diminuzione dell'incidenza per la diagnosi e il trattamento delle lesioni pre-maligne. Andamento analogo presentano i carcinomi della cervice uterina in cui, nelle realtà a copertura ottimale della popolazione, le forme invasive rappresentano ormai stabilmente una quota residuale di quanto sfugge all'intercettazione delle lesioni a rischio.
- I tumori uroteliali (pelvi renale, uretere, vescica e uretra) registrano livelli di sopravvivenza medio-alti in progressivo miglioramento nel tempo, non scervi però da inquinamento da parte delle forme non invasive e dall'impossibilità di offrire dati di più spiccata valenza clinica (stadio I vs II+) a causa della ancora troppo onerosa disponibilità della diagnostica e stadiazione istopatologica dei casi.
- Permangono un gruppo di patologie ad alta letalità (sistema nervoso centrale, fegato, polmone, esofago, mesotelioma, pancreas) con sopravvivenze a 5 anni che non vanno oltre il 26% (sistema nervoso centrale nelle femmine), ma restano ai minimi livelli per mesotelioma e pancreas (nei maschi rispettivamente 8 e 7%, nelle femmine 10 e 9%). Si tratta di neoplasie già in stadio avanzato al momento della diagnosi, la cui curva di sopravvivenza cade drammaticamente nel primo anno di follow-up, che non hanno conosciuto significativi miglioramenti negli ultimi tre decenni e la cui cattiva prognosi è sostanzialmente uniforme a livello internazionale.^{3,11}

2.5 Sopravvivenza condizionata

La *sopravvivenza condizionata* esprime la probabilità di sopravvivere ulteriormente alla malattia essendo sopravvissuti per un periodo prefissato¹⁰. Poiché gli eccessi di mortalità legati alla diagnosi di tumore tendono generalmente a diminuire dopo il primo anno, ne consegue che le probabilità di sopravvivenza condizionata a 5 anni dopo un anno dalla diagnosi (e, ancora di più, dopo 5 anni dalla diagnosi) siano più favorevoli della sopravvivenza netta calcolata al momento della diagnosi. I pazienti con una prognosi migliore costituiscono, quindi, una coorte di persone la cui speranza di vita diviene progressivamente più favorevole con il trascorre del tempo, mentre il progressivo distanziarsi dalla diagnosi li porta ad avere un'attesa di vita sempre più simile

a quella della popolazione generale. Questa sorta di “*soglia cronologica*” è considerata coincidere con la guarigione,¹¹ quando il rischio di morte si avvicina a quello anteriore alla diagnosi di tumore (si veda Figura 4 e il successivo capitolo).

La Tabella 12 mostra l'importanza dell'indicatore “sopravvivenza condizionata” per la piena comprensione delle prospettive di cura e guarigione dei pazienti oncolo-

Sedi	Maschi		Femmine		Totale	
	Vivi dopo 1 anno dalla diagnosi	Vivi dopo 5 anni dalla diagnosi	Vive dopo 1 anno dalla diagnosi	Vive dopo 5 anni dalla diagnosi	Vivi dopo 1 anno dalla diagnosi	Vivi dopo 5 anni dalla diagnosi
	%	%	%	%	%	%
Testa collo	68	80	74	87	69	82
Stomaco	52	91*	55	90*	53	90*
Colon Retto	76	93*	77	94*	77	93*
Fegato	32	48	36	64	33	51
Pancreas	26	75	30	83	28	78
Polmone	33	73	40	71	35	72
Melanoma cute	90*	99^	91*	98^	91*	98^
Mammella			89	90*		
Utero, cervice			75	93*		
Utero (corpo)			84	95^		
Ovaio			53	79		
Prostata	94*	96^				
Testicolo	95^	100^				
Rene	84	92*	85	89	84	91*
Vescica	86	89	85	92*	86	90*
Sistema nervoso centrale	41	77	46	80	43	78
Tiroide	97^	99^	98^	100^	98^	100^
Linfomi di Hodgkin	90*	95^	94*	97^	92*	96^
Linfomi non-Hodgkin	81	86	83	89	82	87
Mielomi	57	64	57	63	57	63
Leucemie, tutte	67	79	66	81	67	80
Tutti i tumori (esclusi i tumori della cute diversi dal melanoma)	73	89	78	90*	-	-

TABELLA 12. Probabilità di sopravvivere ulteriori 5 anni condizionata ad essere sopravvissuti 1* anno o 5^ anni dopo la diagnosi del tumore. Dati osservati dall'insieme dei Registri Tumori – AIRTUM, nel periodo 2005-2009

* La probabilità di sopravvivenza nei successivi 5 anni >90%, indica un limitato eccesso di rischio di decesso rispetto alla popolazione generale di pari età e sesso

^ La probabilità di sopravvivenza nei successivi 5 anni >95%, indica un trascurabile eccesso di rischio di decesso rispetto alla popolazione generale di pari età e sesso

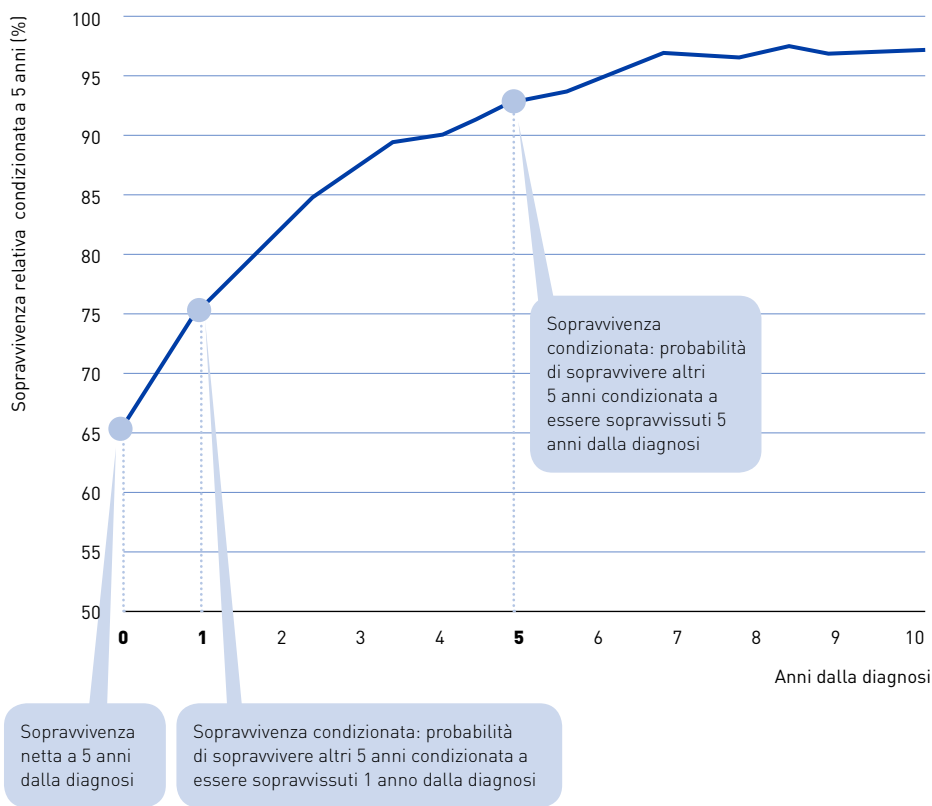


FIGURA 4. Esempio di come la probabilità di sopravvivere per altri 5 anni aumenta al passare del tempo fino a essere vicina a quella della popolazione generale.

gici. La Figura 4 mostra un esempio relativo a uomini con tumori del colon-retto: al momento della diagnosi, essi presentavano una probabilità di sopravvivenza a 5 anni del 65%. Per gli stessi pazienti sopravvissuti un anno dalla diagnosi, la probabilità di sopravvivere per altri 5 anni saliva al 76% o al 93% dopo ulteriori 5 anni per quelli che sopravvivono nei primi 5 anni dalla diagnosi (Figura 4 e Tabella 12).

Per le neoplasie oggetto di screening di popolazione (mammella, colon-retto, cervice uterina), la probabilità di sopravvivenza a 1 anno dalla diagnosi è sostanzialmente simile a quella stimabile al momento della diagnosi (tempo 0). È lecito attribuire questo fenomeno al fatto che lo screening coglie tumori in fase precoce (a bassa letalità, con alta probabilità di sopravvivenza a 1 anno dalla diagnosi). Con il trascorrere del tempo, la probabilità di sopravvivenza cresce sensibilmente poiché la grande maggioranza delle neoplasie diagnosticate con screening è in fase iniziale e pertanto a prognosi favorevole. Per tali motivi, la prognosi di una neoplasia individuata con screening migliora parallelamente al tempo trascorso dalla diagnosi, portando a una notevole riduzione del rischio di morte dei pazienti.

Evidente è invece la differenza tra i valori di partenza (sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi) e la sopravvivenza a 5 anni per chi è sopravvissuto 5 anni (90% e oltre) che indica una concreta possibilità di guarigione, definita come limitato o trascurabile rischio di morte, per la maggior parte dei pazienti che hanno superato i primi 5 anni dalla diagnosi.

Le neoplasie a prognosi peggiore sono generalmente caratterizzate da una notevole variazione della sopravvivenza condizionata con il passare del tempo dalla diagnosi. Più del 50% di questi pazienti decede entro 1 anno dalla diagnosi, la sopravvivenza a 1 anno è del 30% per i tumori del pancreas, intorno al 40% per polmone ed esofago, e al 50% per i tumori del sistema nervoso centrale, del fegato e per il mesotelioma. Ne deriva che i pazienti con queste neoplasie in vita a 1 e a 5 anni dopo la diagnosi di queste neoplasie appartengono a sottocategorie a prognosi nettamente più favorevole rispetto a quanto rappresentato dalla probabilità media di sopravvivenza a 5 anni al momento della diagnosi. Questi pazienti hanno una speranza di vita per i successivi 5 anni nettamente diversa dai livelli di partenza (che arriva addirittura al 78% al termine del quinto anno di follow-up nei tumori di pancreas e sistema nervoso centrale).

Una serie di altri tumori, pur partendo da probabilità di sopravvivenza a 5 anni di livello superiore alla categoria precedente (p.es., 40% per l'ovaio; oltre 50% per testa collo, linfomi non-Hodgkin, mielomi e leucemie) presentano notevoli aumenti della sopravvivenza a 1 e 5 anni dalla diagnosi. Ciononostante, i pazienti con diagnosi di questi tumori non presentano dopo 5 anni una speranza di vita vicina ai livelli di guarigione.

Una categoria di grande interesse è rappresentata, infine, dalle neoplasie che raggiungono, allo scoccare del quinto anno di follow-up (e già dopo il primo anno per i tumori di testicolo e tiroide), una probabilità di sopravvivenza per altri 5 anni molto vicini a quelli della popolazione generale di pari età e sesso (p.es., tumori dello stomaco, del rene, della vescica, o le già citate sedi oggetto di screening) o addirittura quasi indistinguibili da essa (quali melanoma cutaneo, endometrio, prostata, testicolo, tiroide, linfoma di Hodgkin). Per queste ultime sedi – accomunate dalla presenza di alcuni casi sovradiagnosticati (melanoma, prostata, tiroide) – si configura, dal punto di vista epidemiologico, il raggiungimento di un rischio di morte pari a quello presente prima della diagnosi del tumore.

BIBLIOGRAFIA

1. Dal Maso L, Panato C, Guzzinati S, Serraino D, Francisci S, Botta L, Capocaccia R, Tavilla A, Gigli A, Crocetti E, Rugge M, Tagliabue G, Filiberti RA, Carrozzi G, Michiara M, Ferretti S, Cesaraccio R, Tumino R, Falcini F, Stracci F, Torrisi A, Mazzoleni G, Fusco M, Rosso S, Tisano F, Fanetti AC, Sini GM, Buzzoni C, De Angelis R; AIRTUM Working group. Prognosis and cure of long-term cancer survivors: A population-based estimation. *Cancer Med* 2019; 8: 4497-4507.
2. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia Rapporto 2016. Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2018; 41(2):Suppl. 1.
3. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner Hm Ardanz E, Bielska-Lesota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Berrino F, Capocaccia R, EURO CARE WG. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: result of EURO CARE-5: a population based study. *Lancet Oncol*.
4. Paci E, Broeders M, Hofvind S, Puliti D, Duffy SW, EUROSCREEN WG. European breast cancer service screening outcomes: a first balance sheet of the benefits and harms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2014; 23: 1159-1163.
5. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Zappa M, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Määtänen L, Lilja H, Denis LJ, Recker F, Paez A, Bangma CH, Carlsson S, Puliti D, Villers A, Rebillard X, Hakama M, Stenman UH, Kujala P, Taari K, Aus G, Huber A, van der Keest TH, van Schaik RHN, de Koning HJ, Moss SM, Auvinen A, ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at

- 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384:2027-35.
6. Brunssen MA, Waldmann A, Eisemann N, Katalinick A. Impact of skin cancer screening and secondary prevention campaigns on skin cancer incidence and mortality: a systematic review. *J Am Acad Dermatol* 2017; 76: 129-139.e10.
 7. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016; 375:614-7.
 8. Rosso S, Casella C, Crocetti E, Ferretti S, Guzzinati S. Sopravvivenza dei casi di tumore in Italian negli anni '90: i dati dei registri tumori. *Epidemiol Prev* 2001; 25(suppl. 3).
 9. GRELL EUROCARE 5 WG. Trends in cancer net survival in six European Latin Countries: the SUDCAN Study. *Eur J Cancer Prev* 2017, 26, s1-s481.
 10. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia Rapporto 2016. Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2017; 41(2) suppl. 1.
 11. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia: rapporto 2014. Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6) 6 suppl.1.

2.6 Prevalenza e guarigione

Luigino Dal Maso¹ e Stefano Guzzinati²

¹ Centro di Riferimento Oncologico di Aviano (CRO) IRCCS

² Registro Tumori del Veneto, Servizio Epidemiologico Regionale e Registri, Azienda Zero, Padova

Cosa si intende per prevalenza?

Il numero di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore definisce la “prevalenza”. Questo numero dipende dalla frequenza (incidenza) e dalla prognosi (sopravvivenza) della malattia oncologica e da vari fattori.¹ La prevalenza tende ad aumentare con: a) l'aumento dell'età media della popolazione, b) l'aumento dell'incidenza dei tumori con l'età e c) l'allungamento delle sopravvivenze dei pazienti oncologici.

In questo capitolo sono stati usati i dati dei Registri Tumori italiani per le proiezioni delle stime di prevalenza al 01.01.2020^{2,3} per i più frequenti tipi di tumore, per sesso e per anni trascorsi dalla diagnosi.

Quanti sono gli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore?

Nel 2020, si stima siano circa 3,6 milioni (3.609.135) gli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore (Tabella 13), con un aumento del 37% rispetto a 10 anni fa,² rappresentando il 5,7% dell'intera popolazione (un italiano su 17). Di queste persone, il 53% sono donne (1.922.086), cioè il 6,0% della intera popolazione femminile italiana. Sono quasi 1,7 milioni i maschi (1.687.049), pari al 47% del totale dei casi prevalenti e al 5,6% della popolazione maschile.

Negli uomini, la malattia oncologica a più alta prevalenza è il tumore della prostata (563.960 persone), seguito dai tumori del colon-retto (280.277) e della vescica (255.015). Questi tre tipi di tumore rappresentano il 65% di tutti i casi prevalenti (Figura 5). Il tumore della mammella è la patologia neoplastica a più alta prevalenza nel sesso femminile (834.154 casi), quasi la metà (43%) di tutte le donne che vivono dopo una diagnosi di tumore. Le altre sedi più frequenti sono il colon-retto (233.245), la tiroide (166.914) e l'endometrio (corpo dell'utero, 122.553 casi). I primi quattro tipi di tumore rappresentano il 71% di tutte le diagnosi registrate nelle donne che vivono dopo un tumore in Italia.

	Maschi	Femmine	Maschi + femmine
Tutti i tumori	1.687.049	1.922.086	3.609.135
Vie aerodigestive superiori	36.081	21.831	57.911
Esofago	5.092	2.014	7.107
Stomaco	50.327	32.033	82.360
Colon, retto e ano	280.277	233.245	513.522
Colon	192.795	164.924	357.719
Retto	86.454	61.997	148.450
Fegato	25.234	8.531	33.765
Vie biliari	5.883	6.846	12.729
Pancreas	11.041	10.111	21.151
Laringe	47.015	6.006	53.020
Polmone	77.159	40.657	117.816
Polmone, piccole cellule	8.564	4.064	12.628
Osso	7.842	12.404	20.246
Melanomi della cute	80.069	89.831	169.900
Mesoteliomi	4.402	1.116	5.518
Sarcomi di Kaposi	9.747	2.683	12.431
Tessuti molli	17.040	11.815	28.855
Mammella femminile		834.154	834.154
Utero, Cervice		51.136	51.136
Utero (corpo)		122.553	122.553
Ovaio		49.807	49.807
Prostata	563.960		563.960
Testicolo	63.395		63.395
Rene vie urinarie	97.249	47.151	144.400
Vescica	255.015	58.608	313.624
Sistema nervoso centrale	23.505	29.314	52.819
Tiroide	45.949	166.914	212.863
Linfomi di Hodgkin	37.692	29.314	67.006
Linfomi non Hodgkin	82.780	73.584	156.364
Leucemie	45.880	39.100	84.980
SLL/CLL	16.666	13.899	30.565
LNH, DLBC	24.462	22.289	46.751
LNH, follicolari	13.325	16.193	29.517
Leucemie linfoidi acute	14.189	11.816	26.005
Leucemie mieloidi acute	9.043	10.346	19.389
Leucemie mieloidi croniche	7.347	5.029	12.376
Mielomi	19.472	17.159	36.631

TABELLA 13. Numero di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore in Italia nel 2020, per tipo di tumore e sesso

Prevalenza per tempo dalla diagnosi

Nel 2020, sono quasi 2,4 milioni le persone che vivono dopo diagnosi di tumore da più di 5 anni: esse rappresentano i 2/3 dei casi prevalenti e il 3,8% di tutta la popolazione italiana. I pazienti la cui diagnosi risale, invece, a oltre 10 anni sono il 39% del totale, il 44% nelle donne (Figura 6). In particolare, il 70% delle donne prevalenti dopo un tumore della mammella è stato diagnosticato da oltre 5 anni, il 47% di esse da più di 10 anni (Figura 7). Percentuali inferiori di persone vive da oltre 10 anni dalla diagnosi si osservano per i tumori del colon retto (35%). Oltre la metà dei pazienti con tumore del polmone ha avuto invece una diagnosi da meno di 5 anni.

Guarigione

Per la popolazione italiana sono stati stimati numerosi indicatori di guarigione dopo la diagnosi di tumore^{1,3,4} attraverso modelli statistici che hanno consentito di misurare: a) la proporzione di pazienti che guariranno (frazione di guarigione), cioè coloro che raggiungeranno lo stesso tasso di mortalità della corrispondente popolazione generale; b) il tempo per la guarigione, ossia il tempo necessario dopo la diagnosi affinché l'eccesso di mortalità dovuto al tumore diventi trascurabile.³

Oltre la metà delle donne cui è stato diagnosticato un tumore sono guarite o destinate a guarire (frazione di guarigione del 52%). Tra gli uomini, tale percentuale è più bassa (39%) a causa della maggior frequenza di tumori a prognosi più severa. La frazione di guarigione supera il 75% per il tumore della prostata e, in entrambi i sessi, per i tumori della tiroide e i melanomi (Tabella 14). Il tempo necessario a raggiungere la stessa attesa di vita della popolazione generale è inferiore ai 5 anni tra i pazienti cui è stato diagnosticato un tumore della tiroide, e inferiore a 10 anni per quelli con tumore del colon-retto e melanoma. Per alcune tipologie di tumori, tra le quali il tumore della mammella e quello della prostata, un eccesso di rischio che la malattia si ripresenti si mantiene molto a lungo (oltre 15 anni) rispetto alla popolazione generale. Va tuttavia notato che solo un terzo delle donne con tumore della mammella e un quarto dei pazienti con tumori della prostata moriranno a causa di tali tumori (Tabella 14). Anche per i pazienti con tumori della vescica o del rene, linfomi non-Hodgkin (in particolare i linfomi a grandi cellule B o follicolari), mielomi e leucemie, in particolare per le varianti croniche un eccesso di rischio permane per oltre 15 anni.³

I dati dell'Associazione Italiana dei Registri Tumori indicano un costante aumento del numero degli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore – circa il 3% l'anno.² Il numero di prevalenti, che era di 2 milioni e 244 mila nel 2006, è aumentato sino a oltre 3,6 milioni nel 2020. Una frazione che si avvicina al 50% delle persone che si ammalano è destinata a guarire, e almeno un paziente su quattro (quasi un milione di persone) è tornato ad avere la stessa aspettativa di vita della popolazione generale e può considerarsi guarito.¹

Gli indicatori di prevalenza e guarigione, come tutti gli indicatori epidemiologici, rappresentano medie riferite a gruppi di popolazione e valutano quando il rischio di morte dovuto al tumore diventa trascurabile nel gruppo considerato,⁵ senza esaminare aspetti altrettanto importanti quali la qualità della vita e la presenza di eventuali disabilità successive alla malattia.⁶ In questo contesto, una categorizzazione dei pazienti in base alla probabilità di guarigione potrà fornire un supporto alla ricerca e alla pratica clinica,

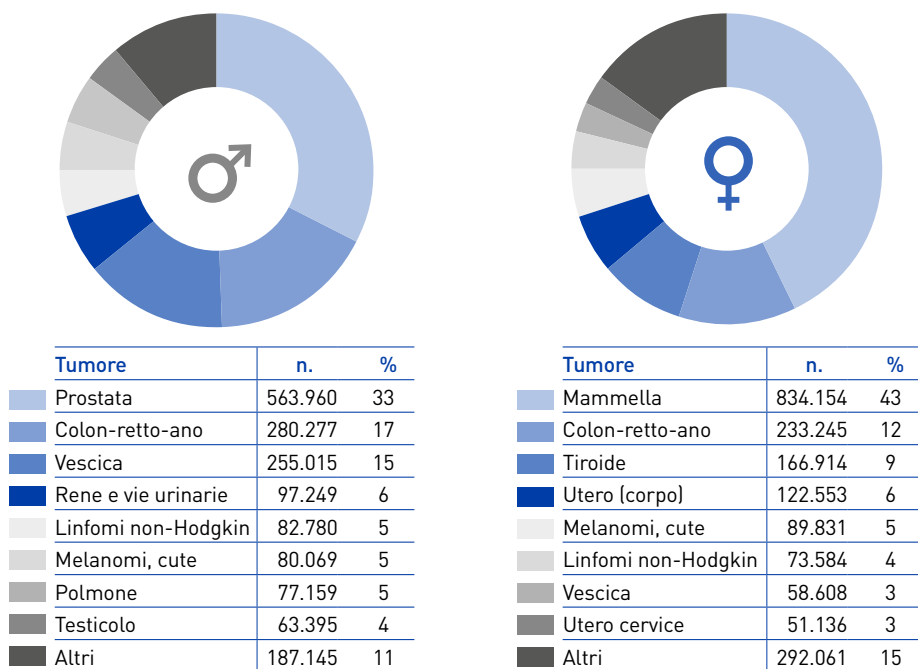
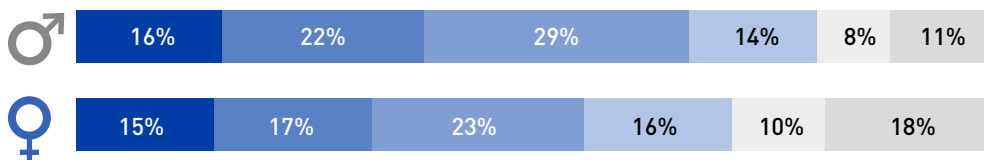


FIGURA 5. Proporzioe di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore in Italia nel 2020, per i tipi di tumore più frequenti e sesso



Anni dalla diagnosi	Maschi	Femmine
≤ 2	267.107	286.470
2 - ≤ 5	364.582	332.759
5 - ≤ 10	497.186	449.153
10 - ≤ 15	242.308	310.314
15 - ≤ 20	138.115	201.786
>20	177.751	341.605
	1.687.049	1.922.086

FIGURA 6. Numero e proporzioe di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore in Italia nel 2020, per tempo dalla diagnosi e sesso

basato su solide evidenze di popolazione al fine di pianificare la sorveglianza e l'organizzazione più efficiente dei servizi sanitari rivolti ai pazienti oncologici.^{7,8} Tali evidenze sono sempre più necessarie per una corretta valutazione degli effetti a lungo termine di nuovi trattamenti per gruppi non selezionati di pazienti e per la sostenibilità del sistema.

D'altro lato, per i pazienti, sapere di avere un'attesa di vita simile a quella delle persone non ammalate di tumore è di primaria importanza. L'incertezza sul futuro ha un impatto negativo sulla qualità di vita dei pazienti e dei loro cari e la conferma che un pieno recupero e una guarigione è possibile dopo una diagnosi di tumore ha importanti ricadute su molti aspetti pratici della vita delle persone: apre, infatti, ai pazienti e agli ex-pazienti di tumore le porte alla possibilità di un completo reinserimento lavorativo e sociale.^{9,10}

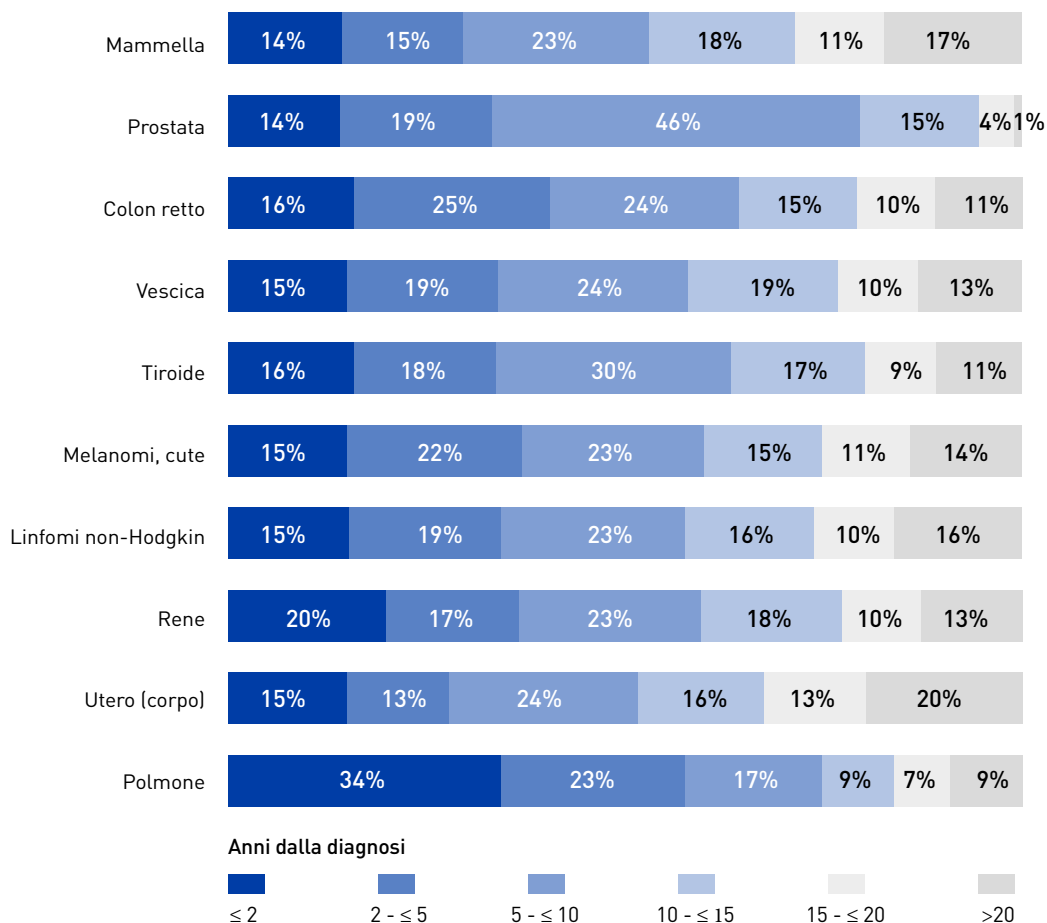


FIGURA 7. Numero e proporzione di persone che vivono dopo una diagnosi di tumore in Italia nel 2020, per tempo dalla diagnosi per i principali tipi di tumore^a

^a Tumori che interessavano (prevalenza) oltre 100.000 persone, ordinati per frequenza di prevalenza. Numeri arrotondati all'unità

Tipo di tumore	Frazione di guarigione		Tempo per la guarigione (anni)	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Tutti i tumori	39%	52%	-	-
Colon	54%	57%	9	8
Retto	48%	54%	11	10
Polmone	8%	13%	13	13
Melanoma cutaneo	75%	83%	8	10
Mammella	-	67%	-	>20
Corpo dell'utero	-	70%	-	11
Prostata	75%	-	17	-
Rene	44%	51%	>20	>20
Vescica	59%	69%	16	16
Tiroide	83%	95%	4	1
Linfomi non-Hodgkin	36%	37%	>20	>20

TABELLA 14. Frazione di guarigione^a e tempo per la guarigione^b in Italia per i principali tipi di tumore^c

a Stimata per i pazienti diagnosticati in Italia nel 2000, come media di tutte le età, pesata per il numero di casi in ciascuna di esse

b Stimato nella classe di età più frequente (65-74, tranne che per i tumori della tiroide, 15-44) per i tumori con frazione di guarigione >20% in almeno uno dei 2 sessi

c Tumori che interessavano (prevalenza) oltre 100.000 persone, ordinati per frequenza di prevalenza

BIBLIOGRAFIA

1. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 [6 Suppl. 1]:1-144. <http://www.registri-tumori.it/cms/it/Rapp2014>.
2. Guzzinati S, Virdone S, De Angelis R, et al. Characteristics of people living in Italy after a cancer diagnosis in 2010 and projections to 2020. *BMC Cancer*. 2018;18:169.
3. Dal Maso L, Panato C, Guzzinati S, et al. Prognosis and cure of long-term cancer survivors: A population-based estimation. *Cancer Med* 2019, DOI: 10.1002/cam4.2276.
4. Dal Maso L, Guzzinati S, Buzzoni C, et al. Long-term survival and cure of cancer: a population-based estimation for 818,902 Italian patients and 26 cancer types. *Ann Oncol* 2014; 25:2251-60.
5. Francisci S, Capocaccia R, Grande E, et al. EURO CARE Working Group. The cure of cancer: a European perspective. *European Journal of Cancer* 2009; 45:1067-79.
6. Baili P, Vicentini M, Tumino R, et al. A method for differentiating cancer prevalence according to health status, exemplified using a population-based sample of Italian colorectal cancer cases. *Acta Oncol* 2013; 52:294-302.
7. Rohan EA, Miller N, Bonner F 3rd, et al. Comprehensive cancer control: promoting survivor health and wellness. *Cancer Causes Control*. 2018;29(12):1277-1285.
8. Tralongo P, Surbone A, Serraino D, Dal Maso L. Major patterns of cancer cure: Clinical implications. *Eur J Cancer Care*. 2019;28:e13139.
9. Dumas A, Allodji R, Fresneau B, et al. The right to be forgotten: a change in access to insurance and loans after childhood cancer? *J Cancer Surviv* 2018; 11(4):431-7.
10. Dumas A, De Vathaire F, Vassal G. Access to loan-related insurance for French cancer survivors. *Lancet Oncol* 2016; 17:1354-6.

3 Neoplasie per singole sedi

3.1 Vie aerodigestive superiori (Testa e collo)

Marco C. Merlano¹, Ornella Garrone² e AIRTUM Working Group

¹Oncologia Medica, Istituto Tumori Candiolo (Candiolo, Torino) – marcocarlo.merlano@ircc.it

²Oncologia Medica, A.O. S.Croce e Carle (Cuneo) – garrone.o@ospedale.cuneo.it

VADS	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 9.900 nuove diagnosi (maschi = 7.300; femmine = 2.600)
Mortalità	Nel 2020, sono stimati 4.100 decessi (maschi = 2.900; femmine = 1.200) Sul totale, circa 1.200 decessi sono imputabili a neoplasie laringee
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	57% nei maschi e 58% nelle femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	68% nei maschi, 74% nelle femmine
Prevalenza*	Sono 57.900 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del testa-collo (maschi = 36.100; femmine = 21.800)

*Esclusi i tumori della laringe

I tumori delle vie aerodigestive superiori (faringe, laringe e cavo orale), benché relativamente poco frequenti, rappresentano un problema clinico e sociale maggiore per la delicatezza delle funzioni che possono compromettere. La prevenzione primaria è possibile grazie alla conoscenza dei fattori di rischio (fumo, alcol), ma ancora non sufficientemente diffusa. Anche la prevenzione secondaria potrebbe dare ottimi risultati, per la buona prognosi di queste neoplasie quando diagnosticate in fase precoce, ma le fasce sociali più a rischio sono poco sensibili ai controlli clinici periodici. Per questi motivi oltre la metà dei casi vengono diagnosticati in fase localmente avanzata o già metastatica.

La prevenzione terziaria si basa sulla chirurgia, la radioterapia e la terapia medica

(chemioterapia, immunoterapia) nei casi avanzati combinate fra loro. I miglioramenti delle tecniche chirurgiche, in particolare grazie all'introduzione della chirurgia robotica, e radioterapiche hanno ridotto considerevolmente le sequele post-trattamento, migliorando la qualità di vita dei pazienti.

La prognosi varia molto in base allo stadio di malattia: nei casi che si presentano senza interessamento linfonodale, la sopravvivenza a 5 anni supera l'80% utilizzando la chirurgia o la radioterapia o la loro combinazione. L'interessamento linfonodale invece determina una netta riduzione della sopravvivenza che si attesta intorno al 50% (ma scende fino al 10-20% nelle forme con interessamento linfonodale massivo). In questi casi è spesso necessario associare anche la chemioterapia che trova indicazione insieme alla radioterapia nel trattamento post-operatorio o nei trattamenti radio-chemioterapici esclusivi nei casi non operabili.

La malattia recidivata può, anche se raramente, essere nuovamente resecata o radio-trattata. Tuttavia, nella maggioranza dei casi è solo possibile il trattamento medico. La chemioterapia si basa sul cisplatino, i taxani, il fluorouracile e il cetuximab variamente combinati fra loro. La sopravvivenza mediana in questi casi è di poco superiore ai 10 mesi.

L'immunoterapia sta però offrendo importanti risultati che hanno cambiato positivamente questi dati. L'immunoterapia con anticorpi monoclonali ha infatti dimostrato di essere attiva dopo chemioterapia con la possibilità di indurre una quota di lungo sopravvissuti che, per quanto limitata al 10-15% dei casi totali, sembrano mantenersi oltre i tre anni dall'inizio del trattamento. Inoltre, la tossicità legata all'immunoterapia è risultata minore per incidenza e impatto sulla qualità di vita rispetto a quella legata alla chemioterapia. Recentemente l'immunoterapia è stata introdotta anche in prima linea nella malattia recidivata/metastatica sia come trattamento singolo sia in combinazione con la chemioterapia. I risultati sono così positivi da aver indotto alla registrazione accelerata, da parte delle agenzie regolatorie Americana e Europea, di questo nuovo approccio. Infatti, la quota di lungo-sopravvissuti è risultata in questo caso più che raddoppiata rispetto a quella attesa con l'utilizzo dell'immunoterapia a ricaduta dopo la chemioterapia iniziale.

Al momento della stesura di questo volume, tale indicazione non è ancora prescrivibile a carico del Servizio Sanitario Nazionale.

3.2 Esofago

Alberto GianLuigi Luporini e AIRTUM Working Group

Centro Multidisciplinare Tumori dell'Apparato Digerente Superiore, UOC Oncologia Medica, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Milano (MI) – alberto.luporini@grupposandonato.it

ESOFAGO	
Incidenza	Nel 2020 sono attese circa 2.400 nuove diagnosi (maschi = 1.700; femmine = 700)
Mortalità	Nel 2020 sono stimati 1.900 decessi per tumori dell'esofago (maschi = 1.400; femmine = 500)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	12% nei maschi e 17% nelle femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	29% in maschi e femmine
Prevalenza	Sono 7.100 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore dell'esofago (maschi = 5.100; femmine = 2.000)

L'elevata mortalità di un tumore relativamente raro come il tumore dell'esofago impone di incrementare gli sforzi a partire dalla prevenzione primaria, con riferimento ai principali fattori di rischio associati a tale patologia quali fumo, alcool, obesità e reflusso gastroesofageo. Le differenze nella distribuzione geografica dei principali tipi di tumore dell'esofago, carcinoma a cellule squamose (SCC) e adenocarcinoma (AC) sono da attribuire ai differenti fattori eziologici implicati nello sviluppo della malattia: consumo di bevande alcoliche e abitudine al fumo per il carcinoma squamoso, malattia da reflusso e obesità per l'adenocarcinoma e ciò spiega l'incremento di incidenza dell'adenocarcinoma dell'esofago nel mondo occidentale; ad oggi infatti, in molti paesi dell'Unione Europea, l'adenocarcinoma ha superato lo squamoso diventando l'istotipo maggiormente rappresentato.

Gli elevati tassi di mortalità riflettono inoltre l'aggressività di entrambi gli istotipi principali e la necessità di nuove e più efficaci strategie terapeutiche.

La pianificazione condivisa di un percorso diagnostico/terapeutico del carcinoma dell'esofago non può prescindere da una valutazione multidisciplinare (chirurgo dedicato alla patologia, oncologo medico, radioterapista, endoscopista, anatomopatologo, nutrizionista) che possa offrire al paziente le maggiori possibilità di controllo della patologia e, quando possibile, di guarigione.

Dopo accurato staging, l'approccio multidisciplinare ai pazienti con tumore dell'esofago ha portato a diversificare i percorsi di cura in base ai due istotipi principali, in attesa che maturino i dati con impiego di farmaci a bersaglio molecolare e più recentemente immunoterapia che confermino efficacia in risposte obiettive e beneficio in sopravvivenza anche nei pazienti con tumore dell'esofago.

Se il trattamento endoscopico rappresenta una valida opzione terapeutica nei tumori limitati a mucosa e sottomucosa (pTis; pT1a-T1b), l'esofagectomia è il trattamento

di scelta nei tumori in stadio iniziale oltre l'early stage (cT1b-T2, N0) e nei pazienti *fit* per chirurgia, sia nello squamoso che nell'adenocarcinoma.

Nei tumori squamosi, il trattamento concomitante chemioradioterapico neoadiuvante è il trattamento raccomandato negli stadi iniziali e localmente avanzati potenzialmente operabili (cT1b-T2, N+; cT3-T4a, ogni N) e il trattamento chemioradioterapico definitivo è un'opzione appropriata per i pazienti che ottengono risposta completa dopo il trattamento chemioradioterapico, limitando il ruolo della chirurgia in caso di ricaduta locale (chirurgia di salvataggio). Il trattamento chemioradioterapico definitivo si somministra inoltre nei tumori non resecabili (cT4b) ed è il trattamento di prima scelta nel carcinoma squamoso dell'esofago cervicale.

Nell'adenocarcinoma, le varie opzioni di trattamento degli stadi iniziali e localmente avanzati potenzialmente aggredibili chirurgicamente (cT1b-T2, N+; cT3-T4a, ogniN) includono il trattamento chemioradioterapico neoadiuvante, il trattamento chemioterapico perioperatorio e la chemioterapia neoadiuvante, ma la resezione chirurgica mantiene la sua centralità nella strategia terapeutica e il trattamento chemioradioterapico definitivo si limita ai tumori non resecabili (cT4b). Dopo l'intervento chirurgico, nell'adenocarcinoma, si raccomanda un trattamento chemioterapico adiuvante diversamente dalla sorveglianza suggerita ai pazienti con tumore squamoso, indipendentemente dal rischio di ricaduta (ogniN). Per entrambi gli istotipi, la chemioterapia è ancor oggi il trattamento di scelta nella malattia in fase avanzata.

Il dato di sopravvivenza a 5 anni del 13% colloca il carcinoma dell'esofago tra le neoplasie a prognosi peggiore e per le quali la prevenzione primaria rimane ancor oggi l'arma più importante, in attesa di ottenere migliori risultati mediante una più efficace integrazione delle discipline coinvolte, la disponibilità di nuovi agenti farmacologici e l'incentivo allo sviluppo di studi clinici con disegni terapeutici innovativi.

3.3 Stomaco

Ferdinando De Vita e AIRTUM Working Group

UOC di Oncologia Medica – Dipartimento di Medicina di Precisione – Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli"
ferdinando.devita@unicampania.it

STOMACO	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 14.500 nuove diagnosi (maschi = 8.500; femmine = 6.000)
Mortalità	Nel 2020, sono stimati 8.700 decessi (maschi = 5.300; femmine = 3.400)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	31% nei maschi e 34% nelle femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	52% nei maschi e 55% nelle femmine
Prevalenza	Sono 82.400 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore dello stomaco (maschi = 50.300; femmine = 32.100)

In Italia, così come accade nel mondo, il carcinoma gastrico ha registrato negli ultimi decenni un decremento di incidenza sostenuto prevalentemente dalla riduzione delle forme distali come conseguenza della riduzione dell'infezione di *H.pylori*. Analogamente, anche la mortalità appare in calo: tuttavia, con una sopravvivenza a 5 anni in Europa pari al 25%, questa neoplasia si colloca tra quelle a peggior prognosi; in Italia, come in altri paesi dell'Europa meridionale, la sopravvivenza a 5 anni è relativamente più elevata (32%).

La prognosi sfavorevole di questa neoplasia è legata soprattutto al ritardo diagnostico giacché la maggior parte è diagnosticata in uno stadio localmente avanzato/metastatico. La chirurgia (gastrectomia totale/subtotale) con linfadenectomia D2, rappresenta il trattamento principale ad intento curativo nei pazienti con tumore dello stomaco distale e della giunzione gastro-esofagea. Purtroppo, ancora oggi il tasso di recidive loco-regionali o a distanza appare rilevante anche dopo chirurgia radicale e questo ha portato, nel corso degli anni, a sviluppare un approccio multimodale nella malattia operabile attualmente basato sull'impiego di una chemioterapia perioperatoria. Il trattamento del carcinoma gastrico avanzato è rappresentato dalla chemioterapia, che ha dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza globale rispetto alla migliore terapia di supporto (BSC). In questi pazienti la valutazione dello stato nutrizionale seguita da un eventuale supporto alimentare, rappresenta un momento terapeutico essenziale al fine di identificare i pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione che manifestano una prognosi peggiore. L'impiego di farmaci a bersaglio molecolare ha, ad oggi, prodotto risultati modesti. Il recettore HER-2 rappresenta sicuramente il target molecolare più studiato: espresso in circa il 20% dei tumori gastrici, soprattutto prossimali e con istotipo intestinale, rappresenta un fattore predittivo positivo per la terapia con trastuzumab. In questo sottogruppo l'aggiunta del trastuzumab alla chemioterapia ha prodotto un vantaggio statisticamente significativo rispetto alla chemioterapia da sola. Il 40-50% circa dei pazienti in progressione dopo una prima linea di trattamento sono eleggibili per una terapia di seconda linea. I migliori risultati in questo setting sono stati ottenuti con l'utilizzo dell'antiangiogenetico ramucirumab: sia in monoterapia che in combinazione con il paclitaxel settimanale, la terapia antiangiogenetica ha mostrato una superiore efficacia rispetto al braccio di controllo in termini di sopravvivenza globale; alla luce di questi risultati, l'impiego del ramucirumab da solo o in associazione al paclitaxel rappresenta l'opzione terapeutica di riferimento al momento della progressione nei pazienti con performance status 0-1. Promettenti appaiono i risultati preliminari dell'immunoterapia osservati con l'impiego di inibitori del checkpoint immunologico (pembrolizumab e nivolumab) e di una nuova fluoropirimidina orale (trifluridina/tipiracil) in pazienti in progressione dopo più linee di chemioterapia: tuttavia nessuno di tali farmaci è ad oggi autorizzato in Europa.

In conclusione sebbene il trattamento del tumore gastrico continui a produrre risultati ancora modesti, l'ultimo decennio ha indiscutibilmente fatto registrare un miglioramento delle nostre strategie terapeutiche sia nella malattia operabile che in quella avanzata: in quest'ultima, la possibilità di selezionare il trattamento in funzione dello stato di HER-2 e la definizione di un "continuum of care" con l'identificazione di una terapia di seconda linea standard, hanno permesso di migliorare la prognosi di questi pazienti.

3.4 Colon e retto

Carmine Pinto e AIRTUM Working Group

Oncologia Medica, Clinical Cancer Centre, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia - pinto.carmine@ausl.re.it

COLON RETTO	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 43.700 nuove diagnosi (maschi = 23.400; femmine = 20.300)
Mortalità	Nel 2020, sono stimati 21.600 decessi (maschi = 11.300; femmine = 10.300).
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	65% in entrambi i sessi
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	76% nei maschi e 77% nelle femmine
Prevalenza	Sono 513.500 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del colon retto (maschi = 280.300; femmine = 233.200)

I tumori del colon-retto si riconducono a stili di vita e familiarità. Fattori di rischio sono rappresentati da eccessivo consumo di carni rosse e di insaccati, farine e zuccheri raffinati, sovrappeso e ridotta attività fisica, fumo ed eccesso di alcool. Fattori di protezione sono rappresentati dal consumo di frutta e verdure, carboidrati non raffinati, vitamina D e calcio e dalla somministrazione di antinfiammatori non steroidei per lungo tempo. Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa. Suscettibilità ereditarie (2-5%) riconducibili a sindromi in cui sono state identificate mutazioni genetiche sono la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e la sindrome di Lynch. La diagnosi viene effettuata con pancoloscopia e biopsia per esame istologico. La stadiazione richiede l'esecuzione di TC torace-addome-pelvi. Nei tumori del retto medio-basso è necessaria l'esecuzione di RM pelvica. L'introduzione dello screening nazionale per l'identificazione dei precursori e la diagnosi precoce dei tumori del colon-retto mediante la ricerca del sangue occulto nelle feci insieme al progresso dei trattamenti hanno prodotto un significativo miglioramento nelle percentuali di guarigioni e nella sopravvivenza in questa patologia neoplastica. Per i tumori localizzati (stadio I-III) è indicata la chirurgia resettiva per via laparoscopica o laparotomica. Per i tumori del retto medio-basso localmente avanzati la chirurgia deve essere preceduta da chemio-radioterapia long course pre-operatoria con fluoropirimidina o in casi selezionati da radioterapia short course pre-operatoria. Alla chirurgia fa seguito una chemioterapia adiuvante con una combinazione a base di fluoropirimidina e oxaliplatino. Nei tumori metastatici (stadio IV) per la scelta della terapia è richiesta la caratterizzazione molecolare del pezzo operatorio o della biopsia al fine di valutare lo stato mutazionale di RAS (KRAS, NRAS) e BRAF. Tumori RAS e BRAF wild type si riscontrano nel 35-40% dei casi. Il trattamento chemioterapico in questo stadio prevede l'impiego in sequenza di più linee di chemioterapia che prevedono una doppietta o una tripletta a base di fluoropirimidina, irinotecano e oxaliplatino in combinazione con un farmaco biologico anti-EGFR quale il cetuximab o il panitumumab (per i pazienti con

il test per RAS wild type) o un antiangiogenetico quale il bevacizumab o l'aflibercept (quest'ultimo solo in seconda linea). Nei pazienti fragili può essere indicato l'impiego della sola fluopirimidina in associazione o meno al bevacizumab. Dalla terza linea di terapia è possibile un trattamento con farmaci orali quali la trifluridina/tipiracil o il regorafenib. Nei pazienti con tumore metastatico e instabilità dei microsattelliti (MSI-H), che rappresentano circa il 4% di questo setting, è stata evidenziata in prima linea la maggiore efficacia del checkpoint inibitore anti-PD1 pembrolizumab rispetto alla chemioterapia, e risultati promettenti sono stati ottenuti anche con l'anti-PD1 nivolumab in monoterapia ed in combinazione con l'anti-CTL4 ipilimumab (al momento della stesura di questo volume, i farmaci immunoterapici, in questa indicazione, non sono prescrivibili a carico del Servizio Sanitario Nazionale). In pazienti pretrattati con mutazioni di BRAF (circa il 6-9%) è risultata efficace la combinazione dell'anti-BRAF encorafenib con il cetuximab (tale combinazione non è ancora rimborsata dal Servizio Sanitario Nazionale ma è ottenibile nell'ambito di un programma di uso nominale). In pazienti pretrattati viene valutata anche l'amplificazione di HER2. Nei pazienti con test positivo, e cioè immunostochimica HER2+++ o HER2++ e conferma ISH (circa il 3-4%), il trattamento con trastuzumab e lapatinib si è dimostrato attivo, e recenti risultati positivi sono stati ottenuti con la combinazione pertuzumab e trastuzumab e con l'anticorpo coniugato deruxtecan trastuzumab (nessuno di questi trattamenti anti-HER2 è, al momento della stesura di questo volume, rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale). Nei pazienti con metastasi epatiche (o polmonari) resecabili o diventate resecabili dopo chemioterapia è indicata la chirurgia.

3.5 Fegato

Carmine Pinto e AIRTUM Working Group

Oncologia Medica, Clinical Cancer Centre, AUSL.IRCCs di Reggio Emilia – pinto.carmine@ausl.re.it

FEGATO	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 13.000 nuove diagnosi (rapporto M:F 2:1)
Mortalità	Nel 2020 sono stimati 7.800 decessi (maschi = 5.400; femmine = 2.400)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	21% nei maschi e 20% nelle femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	32% nei maschi e 36% nelle femmine
Prevalenza	Sono 33.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del fegato (maschi = 25.300; femmine = 8.500)

Oltre il 70% dei casi di tumori primitivi del fegato è riconducibile a fattori di rischio noti, quali l'infezione da virus dell'epatite C (HCV) e da virus dell'epatite B (HBV). Nelle aree del Nord Italia circa un terzo dei tumori del fegato è peraltro attribuibile

all'abuso di bevande alcoliche. Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati da aflatosine (in particolare Asia orientale e Africa sub-Sahariana) assunte con l'alimentazione, emocromatosi, deficit di alfa-1-antitripsina, obesità (specie se complicata da presenza di diabete) e steatoepatite non alcolica. Anche il fumo di tabacco è stato riconosciuto tra i fattori di rischio.

Un impatto positivo sull'incidenza di questa patologia è riportato all'introduzione della vaccinazione anti-HBV e alle terapie antivirali per l'HCV. Un ampio studio epidemiologico nella popolazione con epatite cronica B e C ha evidenziato che l'utilizzo di basse dosi di acido acetilsalicilico era associato a un minor rischio di insorgenza di epatocarcinoma e di mortalità correlata alla patologia epatica. Questo dato richiede però conferma in uno studio clinico randomizzato. Imaging (ecografia, TC e RM), biopsia con esame istologico e dosaggio dell'alfa-fetoproteina nel sangue sono utilizzate nella diagnostica e stadiazione. La definizione del trattamento è correlata all'estensione (in particolare locale) di malattia e allo stato di funzionalità epatica. La Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Classification ha correlato gli stadi di malattia con la modalità di trattamento. Nello stadio iniziale i pazienti con sufficiente parenchima epatico funzionante possono essere sottoposti a trattamento chirurgico che si configura dalla resezione fino al trapianto di fegato. Negli stadi intermedi sono indicati trattamenti ablativi locali con radiofrequenza e di chemio-embolizzazione attraverso catetere arterioso (TACE). Negli stadi avanzati di malattia i pazienti con buona funzionalità epatica (Child A) possono essere sottoposti a terapia sistemica. Il sorafenib, un inibitore multichinasico, è stato il primo farmaco che si è dimostrato attivo per via sistemica migliorando la sopravvivenza in questa patologia. Il lenvatinib, anch'esso un farmaco multi-tirosinchesi inibitore, è stato confrontato con il sorafenib, mostrando uguale efficacia in termini di sopravvivenza, ma con un differente profilo di tossicità. La combinazione di atezolizumab, un checkpoint inibitore anti-PD-L1 con il bevacizumab, un anticorpo monoclonale anti-VEGF confrontato con il sorafenib ha dimostrato un significativo vantaggio in sopravvivenza (anche se, al momento della stesura di questo volume, tale combinazione non è ancora prescrivibile a carico del Servizio Sanitario Nazionale). Nel setting dei pazienti pretrattati con sorafenib due inibitori multichinasici, il regorafenib ed il cabozantinib, hanno dimostrato entrambi efficacia clinica. Nel gruppo di pazienti pretrattati con valori di alfa-FP nel sangue ≥ 400 ng/ml, si è dimostrato attivo il ramucirumab, un anticorpo monoclonale anti-VEGFR-2 (che non è prescrivibile, ad oggi, a carico del Servizio Sanitario Nazionale). Il tivantinib, un selettivo inibitore di c-Met, in pazienti già sottoposti ad una precedente terapia sistemica non ha dimostrato vantaggi in sopravvivenza. Sono in corso diversi trials clinici che valutano la combinazione di checkpoint inibitori anti-PD1 e anti-PD-L1 con farmaci inibitori multichinasici. La Selective Internal Radiotherapy (SIRT) con microsfere caricate con ^{90}Y iniettate attraverso l'arteria epatica confrontate con il sorafenib non ha determinato vantaggi sia in termini di sopravvivenza globale che di sopravvivenza libera da progressione, presentando tuttavia una migliore tollerabilità e un impatto positivo sulla qualità di vita. La chemioterapia sistemica nell'epatocarcinoma presenta scarsa efficacia.

3.6 Pancreas

Carmine Pinto e AIRTUM Working Group

Oncologia Medica, Clinical Cancer Centre, AUSL.IRCCs di Reggio Emilia – pinto.carmine@ausl.re.it

PANCREAS	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 14.300 nuove diagnosi (maschi = 6.900; femmine = 7.400)
Mortalità	Nel 2020, sono stimati 12.400 decessi (maschi = 6.100; femmine = 6.300)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	7% nei maschi e 9% nelle femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	26% nei maschi e 30% nelle femmine
Prevalenza	Sono 21.200 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del pancreas (maschi = 11.000; femmine = 10.100)

Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio maggiormente associato alla probabilità di sviluppare un carcinoma pancreatico. Altri fattori di rischio sono rappresentati dall'obesità, dalla ridotta attività fisica, dall'elevato consumo di alcol e di grassi saturi, e dalla scarsa assunzione di verdure e frutta fresca. Tra le patologie d'organo sono considerate condizioni di rischio la pancreatite cronica, il diabete mellito e la pregressa gastrectomia. Una storia familiare viene rilevata fino al 10% dei pazienti ed in alcuni casi rientra nel contesto di sindromi quali la sindrome di Peutz-Jeghers, la sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma, la mutazione germline del gene BRCA-2, la pancreatite ereditaria e la sindrome di Lynch. La presenza di varianti dei loci genomici dei gruppi sanguigni ABO (in particolare nei gruppi non 0) è stata correlata ad una maggiore tendenza a sviluppare tumori pancreatici. La valutazione diagnostica e di stadiazione può richiedere l'esecuzione di eco-endoscopia, TC e RM, completati da prelievo bioptico mirato; indicativa risulta la valutazione dei livelli del CA19.9 nel sangue. Meno del 20% dei pazienti è candidabile a una chirurgia con intento "curativo", con una sopravvivenza a 5 anni di circa il 20%.

Nei pazienti sottoposti a chirurgia la chemioterapia adiuvante con 5-fluorouracile/acido folinico o gemcitabina migliora la sopravvivenza globale rispetto alla sola chirurgia. Nel trattamento adiuvante la gemcitabina presenta gli stessi risultati in sopravvivenza globale del 5-fluorouracile/acido folinico. Il regime gemcitabina/capecitabina confrontato con la sola gemcitabina ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza anche se con limiti metodologici e di follow up dello studio. Un vantaggio in terapia adiuvante, sia in sopravvivenza libera da malattia che in sopravvivenza globale, è stato riportato per il regime a 3 farmaci contenente 5-fluorouracile/acido folinico, oxaliplatino e irinotecan (FOLFIRINOX) quando confrontato con la sola gemcitabina, presentando tuttavia questo regime una maggiore tossicità. Il regime nab-paclitaxel/gemcitabina in confronto con la sola gemcitabina nella terapia adiuvante del carcinoma del pancreas non ha raggiunto l'end point primario dello studio in sopravvivenza

libera da malattia; un più lungo follow up potrà meglio definire il ruolo di questa combinazione in adiuvante. L'efficacia della radio-chemioterapia post-operatoria appare limitata ai pazienti con chirurgia non radicale. Nella malattia localmente avanzata la chemioterapia o la chemio-radioterapia possono essere seguite da chirurgia per i casi che raggiungono l'operabilità, e anche da chemioterapia e chemio-radioterapia post-chirurgica; i regimi di chemioterapia maggiormente impiegati sono il FOLFIRINOX e l'associazione nab-paclitaxel/gemcitabina.

Nella malattia metastatica è indicata la chemioterapia con intento palliativo, ed il farmaco che per lungo tempo ha rappresentato il trattamento di riferimento è stato la gemcitabina, con una sopravvivenza mediana di circa 6 mesi, e con questo farmaco, che rappresenta ancora il trattamento per i pazienti non suscettibili di una terapia di combinazione a più farmaci, si sono confrontati diversi regimi di chemioterapia. Sia il regime FOLFIRINOX che l'associazione di nab-paclitaxel/gemcitabina hanno dimostrato un vantaggio significativo rispetto alla gemcitabina in risposte obiettive, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale. Nei pazienti con mutazioni dei geni BRACA-1 e BRACA-2 (circa il 4-7%) che hanno ottenuto un controllo di malattia con un regime di chemioterapia contenente un composto del platino (FOLFIRINOX, cisplatino/gemcitabina), la somministrazione come terapia di mantenimento del farmaco PARP inibitore olaparib determina un significativo aumento della sopravvivenza libera da progressione (al momento della stesura di questo volume, olaparib non è prescrivibile a carico del Servizio Sanitario Nazionale, ma è ottenibile nell'ambito di un programma di uso nominale).

3.7 Colecisti e vie biliari

Francesco Pantano¹, Michele Iuliani², Sonia Simonetti³, Giuseppe Tonini⁴ e AIRTUM Working Group

¹Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma – f.pantano@unicampus.it

²Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma – m.iuliani@unicampus.it

³Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma – s.simonetti@unicampus.it

⁴Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma – g.tonini@unicampus.it

COLECISTI E VIE BILIARI	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 5.400 nuove diagnosi (maschi = 2.400; femmine = 3.000)
Mortalità	Non disponibile
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	17% nei maschi e 15% nelle femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	38% in maschi e femmine
Prevalenza	Sono circa 12.700 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della colecisti e vie biliari

Il carcinoma delle vie biliari è un gruppo eterogeneo di tumori altamente maligni comprendente il colangiocarcinoma intraepatico (iCCA), extraepatico peri-ilare (pCCA), extraepatico distale (dCCA) e il tumore della colecisti.

La presenza di calcoli biliari (si ritrovano nell'80-85% degli affetti) e di infiammazione cronica del dotto biliare (colangite cronica) rappresentano i principali fattori di rischio per questa malattia. Inoltre, le malattie infiammatorie croniche dell'intestino, l'obesità, il fumo e l'esposizione a vari agenti ambientali (diossine, nitrosamine, radon e asbesto) sono correlate ad un aumentato rischio di insorgenza di queste neoplasie. La familiarità esiste, ma poiché il tumore ha una bassa frequenza, il rischio è basso. Ad oggi non esistono metodi per la diagnosi precoce del carcinoma delle vie biliari, in quanto la malattia è di solito per lungo tempo asintomatica. Non esistono, infatti, test di screening o esami diagnostici di routine in grado di identificarla in stadio precoce quando è ancora possibile la rimozione chirurgica. Nella maggior parte dei casi i tumori delle vie biliari sono, infatti, diagnosticati in fase avanzata quando compare il segno più comune rappresentato dall'ittero causato dall'ostruzione del dotto biliare.

Una resezione completa con margini negativi rimane l'unico potenziale trattamento curativo per i pazienti con patologia approcciabile con intervento chirurgico. Il tipo di procedura chirurgica per un tumore trattabile chirurgicamente si basa sulla sua posizione anatomica all'interno del tratto biliare.

Nei pazienti con tumore alla colecisti resecabile, la resezione ottimale consiste nella colecistectomia con una limitata resezione e linfadenectomia portale per asportare il tumore con i margini negativi.

Alcuni studi clinici evidenziano l'efficacia di un trattamento adiuvante con 5-fluorouracile o gemcitabina nei pazienti con carcinoma della colecisti e delle vie biliari intra- ed extra-epatiche sottoposti a resezione con intento curativo.

Tuttavia, la maggior parte dei pazienti con tumore delle vie biliari si presenta alla diagnosi con malattia localmente avanzata o metastatica e, anche dopo una resezione radicale e potenzialmente curativa, la recidiva si manifesta in circa il 60% dei casi, prevalentemente nei primi due anni dall'intervento chirurgico. Il tumore risponde poco alla radioterapia e la chemioterapia rappresenta il principale approccio terapeutico efficace nei pazienti non resecabili o con recidiva di malattia. Infatti, la chemioterapia sistemica ha mostrato un beneficio clinico in termini di sopravvivenza e di qualità di vita e la gemcitabina è l'agente chemioterapico maggiormente impiegato. La gemcitabina in monoterapia nelle neoplasie biliari avanzate ottiene tassi di risposta oscillanti dal 9,4% al 36%, ma con una sopravvivenza mediana raramente superiore a 8 mesi. La combinazione cisplatino-gemcitabina in prima linea ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza globale e della sopravvivenza libera da progressione in pazienti con tumore delle vie biliari in stadio avanzato.

3.8 Polmone

Giuseppe Altavilla¹, Massimo Di Maio² e AIRTUM Working Group

¹Università degli Studi di Messina, UOC Oncologia Medica, AOU Policlinico "G. Martino", Messina - galtavilla@unime.it

²Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino – AO Ordine Mauriziano, Torino - massimo.dimaio@unito.it

POLMONE	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 41.000 nuove diagnosi (maschi = 27.550; femmine = 13.300). È la seconda neoplasia più frequente nei maschi (15%) e la terza nelle femmine (6%)
Mortalità	Nel 2020, sono stimati 34.000 decessi per tumori del polmone (maschi = 23.400; femmine = 10.600)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	15% nei maschi e 19% nelle femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	33% nei maschi e 40% nelle femmine
Prevalenza	Sono 117.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del polmone (maschi = 77.200; femmine = 40.600)

L'elevata incidenza di tumore del polmone, sia negli uomini che nelle donne, e le statistiche di mortalità legata a questo tumore, impongono di non dimenticare mai l'importanza della prevenzione primaria, e in particolare della lotta al fumo, principale fattore di rischio. La maggior parte dei casi di tumore del polmone corrisponde all'istologia non a piccole cellule (*non-small cell lung cancer*, NSCLC), mentre il microcitoma polmonare (tumore a piccole cellule, SCLC) rappresenta la minoranza dei casi.

Ad oggi, una percentuale limitata dei casi di NSCLC viene diagnosticata in stadio iniziale (nel quale i pazienti sono potenzialmente candidati all'intervento chirurgico, eventualmente seguito da chemioterapia allo scopo di ridurre il rischio di recidiva) o in stadio localmente avanzato (nel quale il trattamento si basa sull'impiego di chemioterapia, radioterapia ed eventualmente, al loro completamento, immunoterapia).

La strategia terapeutica nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato è profondamente cambiata negli ultimi anni. Fino a circa 10 anni fa, la chemioterapia rappresentava l'unica opzione disponibile, caratterizzata peraltro da un'efficacia limitata. Negli ultimi anni, le 2 importanti "rivoluzioni" terapeutiche a cui abbiamo assistito in oncologia medica (i farmaci a bersaglio molecolare prima, e l'immunoterapia poi) hanno conquistato un ruolo importante nel trattamento di questi pazienti. Alcuni farmaci a bersaglio molecolare (*in primis* gli inibitori dell'Epidermal Growth Factor Receptor [EGFR] e poi farmaci diretti contro altre alterazioni molecolari) hanno dimostrato di essere superiori alla chemioterapia come trattamento di prima scelta, limitatamente ai casi in cui il tumore presenta quelle specifiche alterazioni molecolari. Le analisi molecolari, mirate proprio a identificare tali alterazioni sul tessuto tumorale, rappresentano quindi una parte fondamentale della diagnosi, che precede necessariamente la scelta del trattamento migliore per ciascun paziente. L'immunoterapia si è prima affermata (circa 5 anni fa) come trattamento efficace nei pazienti che già aveva-

no fallito la chemioterapia, e successivamente si è dimostrata superiore alla chemioterapia come trattamento di prima scelta, nei casi caratterizzati da espressione elevata del marcatore PDL1. Infine, recentemente, importanti risultati sono stati ottenuti con la combinazione di chemio e immunoterapia, anche nei casi caratterizzati da bassa o assente espressione di PDL1.

Un discorso a parte merita il SCLC, tumore caratterizzato da comportamento biologico e clinico estremamente aggressivo, anch'esso associato al fumo, come la maggior parte dei tumori non a piccole cellule. Per decenni, non si è registrato nessun progresso nel trattamento di questo tipo di tumore, essendo l'unica opzione farmacologica efficace la chemioterapia contenente platino. Del tutto recentemente, interessanti risultati sono stati ottenuti con l'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia, sebbene sia ancora limitata la possibilità di ottenere un controllo duraturo di malattia.

Il dato della sopravvivenza a 5 anni (15% nei maschi e 19% nelle femmine), che colloca il tumore del polmone agli ultimi posti di questa sfortunata classifica, ci ricorda che, nonostante gli importanti progressi registrati negli ultimi anni, la strada da fare è ancora molto lunga e impegnativa, e la prevenzione rimane l'arma più importante.

3.9 Melanomi

Paolo A. Ascierto e AIRTUM Working Group

Dipartimento Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative – Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale di Napoli – p.ascierto@istitutotumori.na.it

MELANOMI	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 14.900 nuove diagnosi di melanoma della cute (maschi = 8.100; femmine = 6.700)
Mortalità	2.065 decessi, 1.193 negli uomini e 872 nelle donne (dati ISTAT per il 2017)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	85% nei maschi e 89% nelle femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	90% nei maschi e 91% nelle femmine
Prevalenza	Sono 169.900 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di melanoma della cute (maschi = 80.100; femmine = 89.800)

Circa l'85% dei melanomi cutanei che insorgono annualmente nel mondo interessa le popolazioni di Nord-America, Europa e Oceania. Si tratta di uno dei principali tumori che insorgono in giovane età e costituisce in Italia attualmente il terzo tumore più frequente in entrambi i sessi al di sotto dei 50 anni.

Il rischio di insorgenza del melanoma cutaneo è legato a fattori genetici, fenotipici, ambientali e alle combinazioni tra questi. Il più importante fattore di rischio ambientale è stato identificato nell'esposizione a raggi UV sia in rapporto alle dosi assorbite

sia al tipo di esposizione (intermittente più che cronica) e anche all'età (a maggior rischio l'età infantile e adolescenziale). Tra le sorgenti di raggi UV legate allo sviluppo di melanoma sono da ricordare i lettini abbronzanti; diversi sono gli studi pubblicati che evidenziano un significativo aumento del rischio di melanoma nei soggetti che fanno uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura e il rischio è maggiore se l'esposizione avviene in giovane età.

La chirurgia è sicuramente il trattamento di elezione per il melanoma negli stadi iniziali di malattia. Recentemente sono emerse novità riguardo l'indicazione della dissezione linfonodale nei casi di pazienti con positività al linfonodo sentinella (tecnica chirurgica utilizzata al fine della stadiazione dei pazienti con diagnosi primitiva di melanoma >0,8 mm di spessore secondo Breslow). Infatti, tranne casi selezionati, dopo la biopsia del linfonodo sentinella non risulta più necessaria la dissezione linfonodale. Da sottolineare che la dissezione linfonodale resta indicata nei casi di metastasi linfonodali clinicamente evidenti.

Con l'avvento dei nuovi agenti immunoterapici (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab) e target (quali il vemurafenib, il dabrafenib, il trametinib, il cobimetinib, l'encorafenib ed il binimetinib) l'approccio al paziente con melanoma avanzato è cambiato radicalmente. Il primo step nel trattamento di un paziente con melanoma metastatico è la valutazione dello status mutazionale. Il 40-50% dei melanomi cutanei ha una mutazione in V600 del gene BRAF. Tale mutazione identifica quei pazienti che possono beneficiare del trattamento con la combinazione di dabrafenib/trametinib, vemurafenib/cobimetinib oppure encorafenib/binimetinib che sono in grado di prolungare la progression free survival (PFS) e la sopravvivenza totale (OS) di questi pazienti. Altre mutazioni importanti da un punto di vista terapeutico sono quelle del gene NRAS (presente nel 10-15% dei melanomi cutanei) e del gene cKIT (tipica nei melanomi acro-lentiginosi e delle mucose con una frequenza di circa l'1-2%). Entrambe risultano sensibili ad agenti target quali gli inibitori di MEK (nei mutati in NRAS) e quelli di cKIT. In Italia, imatinib (un inibitore di cKIT) è stato approvato in legge 648 (Determina Aifa del 5 luglio 2017) per i melanomi metastatici inoperabili con c-KIT mutato (esone 11 e 13), non trattabili o in progressione a immunoterapia.

Oggi grazie all'immunoterapia ed alla terapia target circa il 50% dei pazienti con malattia metastatica può ottenere un beneficio a lungo termine.

L'EMA ha approvato l'uso della combinazione ipilimumab/nivolumab (11 maggio 2016) per il trattamento del melanoma avanzato (non reseccabile o metastatico). Questa approvazione è scaturita dai risultati ottenuti nello studio CheckMate 067, dove la combinazione ipilimumab/nivolumab ha mostrato una sopravvivenza a 5 anni del 52% dei pazienti trattati. Inoltre, recentemente sono stati riportati i risultati di uno studio di fase II con la combinazione di ipilimumab/nivolumab nei pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche. In considerazione della percentuale di risposte intracraniche ottenute (57%), concordanti con eguale attività extracranica, e dell'81% dei pazienti trattati ancora vivi a 1 anno, a livello internazionale si ritiene che la combinazione di ipilimumab/nivolumab, anche se in assenza di un confronto diretto, sia la prima opzione di trattamento per i pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche. In Italia la combinazione ipilimumab/nivolumab è al momento in fascia C del prontuario terapeutico e non rimborsata dal SSN.

Ulteriori novità sono previste per il trattamento adiuvante. Il trattamento adiuvante del melanoma è contemplato nei casi ad alto rischio di recidiva, ovvero in presenza di una lesione primitiva molto spessa o ulcerata (stadio IIB-IIC) o in caso di positività metastatica dei linfonodi (stadio III).

L'interferone è oramai non più considerato come standard nel trattamento adiuvante ed ha un ruolo limitato solo negli stadi IIB e IIC con ulcerazione della lesione primitiva. Invece, in considerazione dei recenti risultati positivi ottenuti negli studi di fase III, il trattamento con dabrafenib/trametinib nei pazienti BRAF mutati, oppure nivolumab o pembrolizumab indipendentemente dallo status mutazionale, rappresenta lo standard di trattamento nei pazienti con stadio III o IV resecato (in questo caso trova indicazione il solo nivolumab).

Il ruolo della chemioterapia è stato stravolto dall'avvento di questi nuovi farmaci. Infatti, al momento la chemioterapia trova indicazione nei casi in cui l'immunoterapia e la target therapy sono risultate inefficaci.

Nei melanomi oculari non sono presenti le classiche mutazioni in BRAF e NRAS, ma altre mutazioni tipiche dei geni GNAQ e GNA11 (per le quali al momento non esiste nessun trattamento specifico). In qualche caso è stata riscontrata la mutazione di cKIT. Anche nei melanomi oculari il trattamento di prima linea con anti-PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) e in seconda linea con ipilimumab rappresenta il trattamento di scelta. Anche in questo caso la chemioterapia (fotemustina, dacarbazina) può essere utilizzata in caso di fallimento dell'immunoterapia.

Nei prossimi anni ulteriori novità per il trattamento del melanoma potrebbero arrivare dalla combinazione o sequenziamento dell'immunoterapia con la target therapy.

3.10 Mesoteliomi

Paolo Bironzo¹, Federica Grosso² e AIRTUM Working Group

¹Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino – paolo.bironzo@unito.it

²SSD Mesotelioma, ASO SS Antonio e Biagio, Alessandria – federica.grosso@ospedale.al.it

MESOTELIOMI	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 2.000 nuove diagnosi (maschi = 1.500; femmine = 500), pari a quasi l'1% e lo 0,3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente
Mortalità	Dato non disponibile
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	8% maschi e 10% femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	14% (maschi + femmine)
Prevalenza	Sono 5.500 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di mesotelioma (maschi = 4.400; femmine = 1.100)

Il mesotelioma maligno (MM) rappresenta la più frequente neoplasia maligna primitiva del mesotelio. Esso può pertanto essere originare dalla pleura, dal peritoneo,

dal pericardio, o dalla tunica vaginalis del testicolo. Il principale fattore di rischio per il mesotelioma, in particolare quello ad origine pleurica, è rappresentato dall'esposizione all'asbesto (90% dei casi), sia essa professionale, ambientale o familiare. Più rari sono i casi correlati ad esposizione a radiazioni ionizzanti, Thorotrast, o quelli eredo-familiari. Per la sua natura di malattia professionale, è attivo un sistema nazionale di sorveglianza con segnalazione obbligatoria. Tali dati confluiscono nel Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM).

A causa della latenza tra esposizione ad asbesto e sviluppo della malattia, nonostante l'utilizzo di tale minerale sia stato bandito in Italia da quasi 30 anni, non si è ancora assistito ad una riduzione dell'incidenza di MM nel nostro paese. Il sintomo di esordio più frequente è la dispnea. La diagnosi può avvenire tramite esame citologico su liquido pleurico o biopsia percutanea, seppure il gold standard sia rappresentato dalle biopsie pleuriche effettuate per mezzo di toracosopia video-assistita (VATS). L'istologia più frequente è quella epitelioide, mentre quelle sarcomatoide e bifasica, più aggressive, sono più rare.

Il trattamento standard è rappresentato dalla chemioterapia con un derivato del platino ed un antifolato (pemetrexed o raltitrexed), seppure speranze siano attualmente riposte negli studi con immuno-checkpoint inibitori da soli o in combinazione con chemioterapia. La chirurgia ha un ruolo quasi sempre palliativo (es. pleurodesi) seppure, in casi selezionati, essa possa avere intento curativo nell'ambito di programmi multimodali di trattamento che comprendano anche chemioterapia con o senza radioterapia. Non esiste un trattamento standard di seconda linea poiché nessuno studio randomizzato ha mai evidenziato un vantaggio di sopravvivenza di alcun farmaco rispetto alla sola terapia di supporto. Recentemente, uno studio di fase 3 randomizzato ha fallito nel dimostrare un vantaggio in intervallo libero da progressione di pembrolizumab (immuno-checkpoint inibitore) rispetto a vinorelbina o gemcitabina in pazienti pre-trattati con chemioterapia platinum-based. Dati interessanti sono invece stati riportati dall'associazione di gemcitabina e ramucirumab (anticorpo monoclonale diretto contro il vascular endothelial growth factor receptor) in questo setting (studio RAMES). Infine, esperienze iniziali con CAR-T cells dirette contro la mesotelina sono incoraggianti.

A causa della rarità e della grave prognosi di questa patologia è importante che venga incoraggiata la partecipazione dei pazienti a studi clinici. Inoltre la progressiva eliminazione dell'asbesto degli ambienti pubblici e privati rappresenta condizione fondamentale per giungere ad una progressiva riduzione dell'incidenza della patologia.

3.11 Sarcomi dei tessuti molli

Alessandro Comandone¹, Antonella Boglione² e AIRTUM Working Group

¹SC Oncologia, ASL Città di Torino – alessandro.comandone@ascittaditorino.it

²SC Oncologia, ASL Città di Torino – antonella.boglione@ascittaditorino.it

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 2.300 nuove diagnosi (maschi = 1.400; femmine = 900)
Mortalità	Dato non disponibile
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	64% sia nei maschi che nelle femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	75% nei maschi e nelle femmine
Prevalenza	Sono 28.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di sarcoma (maschi = 17.000; femmine [11.800])

I sarcomi dei Tessuti Molli (STM) sono tumori rari con un'incidenza stimata di 5 casi/100.000 abitanti/anno. In Italia nel 2020 sono attesi circa 2.300 nuovi casi (1.400 tra gli uomini e poco più di 900 nelle donne).

Rappresentano l'1% dei tumori. La sopravvivenza a 5 anni comprendente tutti gli stadi di malattia è del 55%. In Italia sono 28.800 le persone che vivono dopo aver manifestato un STM (17.000 uomini e 11.800 donne).

Sono tumori distribuiti lungo tutto l'arco della vita, ma si riconoscono tre picchi principali: età infantile con istotipi pediatrici specifici, età giovane adulta (18-30 anni); età anziana (> 65 anni).

Si distinguono in STM degli arti e dei cingoli (18% arti superiori, 46% arti inferiori) e del tronco superficiale (8%), sarcomi del retroperitoneo (13%) e sarcomi viscerali (15%). Specifico nella donna il sarcoma dell'utero suddiviso in leiomiomasarcoma, sarcoma dello stroma endometriale, sarcoma indifferenziato e adenosarcoma. I sottotipi istologici sono più di 50 identificati sulla base della presunta origine tessutale. Si distinguono in sarcomi a basso grado e ad alto grado di malignità.

Tra i fattori di rischio identifichiamo le cause genetiche (sindrome di Li-Fraumeni, Neurofibromatosi, FAP), cause fisiche (radiazioni X), chimiche (diossina, cloruro di vinile, diserbanti), virali (HBV e HHV8 nel sarcoma di Kaposi).

I fattori prognostici sono: volume della neoplasia, sede anatomica, tipo istologico, grading, trattamento chirurgico adeguato, trattamento presso Centri con elevata expertise.

Diagnosi: ogni massa dei tessuti molli con diametro maggiore superiore a 5 cm nei tessuti superficiali e superiore a 3cm nei tessuti profondi va sospettata come STM. Una massa in rapido accrescimento o un ematoma spontaneo in paziente che non assume anticoagulanti vanno controllati con molta attenzione. Molto più complessa la diagnosi per i sarcomi del retroperitoneo e dell'utero in cui la diagnosi è spesso tardiva.

I pazienti con STM vanno indirizzati a centri di riferimento per un dimostrato migliore risultato dei trattamenti sia come controllo locale della malattia che come sopravvivenza.

La diagnosi si basa su anamnesi, esame obiettivo e visita clinica; ecografia della massa; approfondimento con RM della regione che comprende il sospetto sarcoma; biopsia (ad ago tranciante o incisionale) con adeguato esame istologico. L'esame istologico si basa sulla morfologia e sull'immunoistochimica. Esami molecolari aggiungono precisione alla diagnosi ma non sostituiscono la diagnosi morfologica.

Ottenuta diagnosi di STM il caso va discusso in team multidisciplinare in Centri di riferimento e la stadiazione completata con TAC torace e addome.

L'atto terapeutico fondamentale è l'exeresi chirurgica a margini ampi o radicali. Un intervento intralesionale va radicalizzato. Un intervento marginale dovrebbe essere radicalizzato a meno che non comporti interventi mutilanti.

Nelle forme ad alto grado dopo l'intervento è prevista la radioterapia adiuvante. La chemioterapia adiuvante è un'opzione che va considerata nei casi ad alto grado, in persone in buone condizioni generali e offre un vantaggio del 5% sulla sopravvivenza globale e del 10% sulla sopravvivenza libera da malattia.

Terapia neoadiuvante: chemio e radioterapia possono essere offerte prima dell'intervento per permettere una chirurgia conservativa. Si ottiene una migliore operabilità del STM. Non si registrano particolari benefici sulla sopravvivenza.

Follow up: non abbiamo dati certi sul beneficio del follow up postchirurgico, in genere si personalizza sulla base del grado di malignità del tumore. Vanno sempre studiate l'area operata e il torace per l'alta incidenza di metastasi polmonari.

Malattia metastatica: nel 50% dei casi la malattia si presenta o diventa metastatica, il polmone è la sede principale di ricaduta. Se operabili radicalmente le metastasi polmonari vanno rimosse chirurgicamente. In caso di malattia non operabile o extrapolmonare si interviene con la terapia medica.

La polichemioterapia permette un più alto numero di risposte obiettive, ma non migliora la sopravvivenza. I farmaci attivi sono antracicline, ifosfamide, dacarbazina, trabectedina, eribulina e unico farmaco a target molecolare il pazopanib. Non vi sono evidenze di attività di farmaci ad azione immunologica come i check point inibitori. La terapia di supporto va sempre considerata. La sopravvivenza mediana con malattia metastatica è di circa 12 mesi.

3.12 Mammella

Stefania Gori¹, Maria Vittoria Dieci², Alessandra Modena³ e AIRTUM Working Group

¹Oncologia Medica- IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)- stefania.gori@sacrocuore.it

²Oncologia Medica 2-IRCCS IOV Padova- mariavittoria.dieci@unipd.it

³Oncologia Medica- IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)- alessandra.modena@sacrocuore.it

MAMMELLA	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 55.000 nuove diagnosi nelle donne
Mortalità	Nel 2020, sono stimati 12.300 decessi
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	87%
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	89%
Prevalenza	Sono 834.200 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della mammella

Il carcinoma della mammella è il tumore più frequentemente diagnosticato nelle donne in Italia. Tra i fattori di rischio: età, fattori riproduttivi, fattori ormonali, fattori dietetici e metabolici, pregressa radioterapia a livello toracico, precedenti displasie o neoplasie mammarie, familiarità ed ereditarietà. Grazie allo screening e alla maggior consapevolezza delle donne, la maggior parte dei tumori maligni mammari è diagnosticata in fase iniziale quando il trattamento chirurgico può essere più spesso conservativo e la terapia adottata più efficace permettendo di ottenere sopravvivenze a 5 anni molto elevate. Il trattamento loco-regionale standard delle forme iniziali è costituito dalla chirurgia conservativa associata alla radioterapia o dalla mastectomia. Dopo la chirurgia, vista la significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenibile con una terapia sistemica adiuvante (ormonoterapia, poli-chemioterapia, terapia a bersaglio molecolare), questa viene presa in considerazione valutando nella singola paziente il rischio di ripresa della malattia in base alle caratteristiche biologiche del tumore e valutando l'entità del beneficio prevedibile rispetto alle eventuali tossicità della terapia, alle preferenze della paziente, alla presenza di eventuali comorbidità e all'aspettativa di vita. La terapia sistemica neoadiuvante trova invece indicazione, come trattamento iniziale e prima della chirurgia, nella strategia terapeutica delle forme localmente avanzate inoperabili e del carcinoma infiammatorio (per rendere il tumore operabile) oppure nelle forme resecabili ma candidate a mastectomia (al fine di aumentare le possibilità di chirurgia conservativa).

Nel 6-7% dei casi il tumore alla mammella si presenta metastatico già alla diagnosi. Grazie ai progressi diagnostico-terapeutici, alla disponibilità di nuovi farmaci antitumorali, alle migliori terapie di supporto e alla migliore integrazione delle terapie sistemiche con le terapie locali, la sopravvivenza globale delle pazienti con malattia metastatica (circa 37.000 oggi in Italia) è notevolmente aumentata. La scelta del trattamento sistemico si basa sulla valutazione dei parametri biologici e delle caratteristiche del

tumore, oltre che della situazione psico-fisica della donna e dei precedenti trattamenti ricevuti nel setting neoadiuvante/adiuvante. Nella malattia con recettori ormonali positivi e HER2-negativo, l'aggiunta degli inibitori delle cicline CD4/6 all'ormonoterapia ha dimostrato un raddoppiamento della sopravvivenza libera da progressione rispetto alla sola ormonoterapia sia in prima linea sia nelle successive linee. Nei tumori HER2-positivi, il doppio blocco anti-HER2 (trastuzumab e pertuzumab) associato a docetaxel in prima linea ha riportato sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale superiori (sia da un punto di vista statistico sia clinico) rispetto a trastuzumab e docetaxel (PFS: 18,5 vs 12,4 mesi; SG: 56,5 vs 40,8 mesi).

Nei tumori metastatici triplo-negativi, nei casi di malattia aggressiva (cioè con breve intervallo libero da malattia oppure in presenza di crisi viscerale) e nelle pazienti con tumore mammario ormonosensibile che non rispondano più alla terapia ormonale, la chemioterapia rimane il gold standard. Più recentemente, nel fenotipo "triplo-negativo" l'immunoterapia (atezolizumab) aggiunta alla chemioterapia (nab-paclitaxel) in prima linea ha dimostrato di incrementare non solo la sopravvivenza libera da progressione ma anche la sopravvivenza globale rispetto alla sola chemioterapia nelle pazienti con tumori PD-L1-positivi (sopravvivenza globale mediana: 25 vs 15 mesi). Nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico portatrici di variante patogenetica germinale a livello dei geni BRCA1e/o BRCA2 e pre-trattate, la terapia con inibitori di PARP (olaparib, talazoparib, al momento disponibili in Italia nell'ambito di un programma di uso compassionevole) ha aumentato la sopravvivenza globale rispetto a sola chemioterapia.

La sopravvivenza a 5 anni dell'87% è una delle più alte registrate in Europa.

3.13 Cervice uterina

Domenica Lorusso e AIRTUM Working Group

Unità operativa di programmazione ricerca clinica Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS; Unità di Ginecologia Oncologica, Dipartimento Salute Donna, Bambino e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma
domenica.lorusso@policlinicogemelli.it

CERVICE UTERINA	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 2.400 nuove diagnosi (1,3% di tutti i tumori incidenti nelle femmine). Questa neoplasia è più frequente nella fascia giovanile (4% dei casi, quinta neoplasia più frequente)
Mortalità	494 (dati di mortalità ISTAT per il 2017)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	68%
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	75%
Prevalenza	Sono 51.100 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della cervice uterina

In Italia, il carcinoma della cervice uterina rappresenta il quinto tumore per frequenza nelle donne sotto i 50 anni di età (Tabella 7, pag. 13) e complessivamente l'1,3% di tutti quelli diagnosticati (Tabella 6, pag. 12). Il fattore eziologico di questa neoplasia è rappresentato dall'infezione persistente da Papilloma virus (HPV), a trasmissione per via sessuale, e i fattori di rischio riguardano fundamentalmente tutte le condizioni che favoriscono l'infezione quali il basso livello socio-economico (con scarso accesso alla prevenzione), il numero di partner, la giovane età di inizio dell'attività sessuale e la parità.¹ Per quanto riguarda l'istologia il tumore squamoso è il più diffuso (oltre i due terzi dei casi) mentre l'adenocarcinoma rappresenta circa il 10-15% delle diagnosi. La diagnosi precoce rappresenta l'arma più efficace nella prevenzione: la diffusione dei programmi di screening con il Pap-test a partire dagli anni '70 ha rappresentato il principale fattore di riduzione dell'incidenza e mortalità per la neoplasia, cui recentemente si è aggiunta la ricerca del test virale come triage al timing del Pap test. La lunga fase preclinica della malattia e la possibilità di diagnosticare e asportare sotto guida colposcopica le lesioni precancerose (displasia severa H-SIL) costituiscono i punti di forza di questo programma di prevenzione secondaria.

In generale, gli stadi precoci di malattia (tumori sotto i 4 cm confinati alla cervice) possono essere trattati con la sola chirurgia mentre quelli localmente avanzati necessitano di un approccio integrato di radiochemioterapia concomitante con l'utilizzo di regimi a base di platino, seguita da brachiterapia. In tumori microinvasivi (stadio IA1) o in tumori invasivi <2 cm, in pazienti desiderose di conservare la fertilità e disposte a sottoporsi a stretti programmi di follow up, l'approccio conservativo con trachelectomia o conizzazione è perseguibile in centri specializzati. L'accertamento dello stato linfonodale con linfadenectomia pelvica ed eventualmente paraortica va effettuato a partire dallo stadio IA1 quando c'è coinvolgimento degli spazi linfovaskolari in poi. Diverse evidenze, prospettiche e retrospettive, suggeriscono che l'approccio laparoscopico si associ a un rischio significativamente più elevato di recidiva (sopravvivenza libera da progressione a 3 anni 91 vs 97%) e di morte (sopravvivenza a 3 anni 94 vs 99%) per cui ad oggi la laparotomia è la tecnica chirurgica di scelta nel trattamento del tumore della cervice. La chemioterapia neoadiuvante seguita da isterectomia radicale e linfadenectomia non può più considerarsi uno standard di cura nella malattia localmente avanzata dopo la pubblicazione di 2 studi randomizzati che hanno confrontato questa strategia alla radio-chemio esclusiva senza evidenziarne un vantaggio né in PFS né in OS. L'evoluzione della radiochemio concomitante è verso la combinazione con la chemioterapia sistemica o con l'immunoterapia: gli studi randomizzati in corso risponderanno sull'efficacia o meno di questa strategia.

L'eviscerazione chirurgica è il trattamento di scelta in caso di recidiva o persistenza di malattia pelvica centrale dopo la radiochemioterapia convenzionale. Nella malattia metastatica (stadio IVB) o nella recidiva non suscettibile di chirurgia eviscerativa, l'approccio terapeutico è di sola palliazione con chemioterapia sistemica con platino e taxani. L'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con cisplatino-paclitaxel o paclitaxel-topotecan si traduce in un aumento di circa 3 mesi della PFS (5,9 vs 8,2 mesi; HR 0,67) e di 4 mesi della OS (13,3 vs 17 mesi; HR 0,71) rispetto alla sola chemioterapia. Al fallimento della terapia di prima linea a base di platino, nessuno standard di seconda linea è stato identificato e le risposte alla chemioterapia con qualsiasi farmaco sono

inferiori al 10%. Nuove opportunità di cura sembrano arrivare dall'immunoterapia, considerata un'opzione interessante in un tumore legato a un'infezione e come tale con un elevato infiltrato infiammatorio e che esprime in più del 90% dei casi il PD-L1. Studi di fase 2 a singolo braccio hanno riportato dati di efficacia interessanti con pembrolizumab (percentuale di risposte obiettive 14-17%), nivolumab (percentuale di risposte obiettive 26%) e ipilimumab-nivolumab (PFS 13,8 mesi nelle pazienti chemonaive e 3,6 mesi in chi aveva già ricevuto una precedente inea di terapia per malattia avanzata) Il pembrolizumab ha ricevuto l'approvazione FDA per il trattamento delle pazienti con carcinoma della cervice avanzato/metastatico PDL-1 positivo (CPS score positivo rispetto a un companion test approvato da FDA).

3.14 Utero (corpo)

Domenica Lorusso e AIRTUM Working Group

Unità operativa di programmazione ricerca clinica Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS; Unità di Ginecologia Oncologica, Dipartimento Salute Donna, Bambino e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore – Roma
domenica.lorusso@policlinicogemelli.it

ENDOMETRIO	
Incidenza	Sono attesi, nel 2020, 8.300 nuovi casi (poco meno del 5% di tutti i tumori femminili, è la terza neoplasia più frequente nella donna nella fascia di età 50-69 anni)
Mortalità	2.695 (dati di mortalità ISTAT per il 2017)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	La sopravvivenza per le donne con tumore del corpo dell'utero (endometrio) in Italia è pari al 77%
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	84%
Prevalenza	Sono 122.600 le donne che vivono in Italia dopo un tumore del corpo dell'utero

Il carcinoma endometriale è tra i più frequenti tumori femminili. I principali fattori di rischio delle forme endometrioidi legate all'iperestrogenismo (tipo 1) sono rappresentati da nulliparità, menopausa tardiva, obesità, diabete, ipertensione e terapia ormonale sostitutiva a base di estrogeni non adeguatamente controbilanciata dal progestinico. Le neoplasie estrogeno-indipendenti (tipo 2) si associano invece a pregressa radioterapia pelvica o pregresso uso del tamoxifene. Il sintomo d'esordio della malattia è relativamente precoce ed è rappresentato dal sanguinamento uterino anomalo. La precocità del sintomo fa in modo che il 70% dei tumori endometriali sia diagnosticato quando la lesione è ancora confinata all'utero. L'esame ecografico transvaginale consente lo studio della rima endometriale ma l'esame diagnostico d'elezione è rappresentato dall'isteroscopia, che consente anche di eseguire biopsie mirate. Il trattamento standard del tumore dell'endometrio è rappresentato dalla isterectomia

semplice laparoscopica con annessiectomia bilaterale e linfadenectomia pelvica e paraortica o valutazione del linfonodo sentinella che, in centri specializzati, ha sostituito la linfadenectomia.

Rispetto alla presenza di alcuni fattori prognostici all'esame istologico i tumori dell'endometrio si dividono in classi di rischio che definiscono il trattamento adiuvante.

Basso rischio: tumori G1- G2 che infiltrano il miometrio per <50% del suo spessore senza infiltrazione degli spazi linfo-vascolari (LVSI) (stadio IA G1-G2, no LVSI) che non necessitano di terapia adiuvante post chirurgica.

Rischio intermedio basso: tumori G1-G2 che infiltrano il miometrio per >50% del suo spessore senza evidenza di LVSI (IB G1-G2, no LVSI) che vengono trattati con brachiterapia adiuvante con lo scopo di ridurre l'incidenza di recidiva sulla cupola vaginale, ma anche la sola osservazione è riportata come una opzione possibile nelle linee guida specie nelle pazienti <60 anni.

Rischio intermedio alto: tumori scarsamente differenziati che infiltrano l'endometrio per <50% dello spessore indipendentemente dalla presenza di LVSI o tumori G1-G2 che presentano LVSI indipendentemente dal grado di infiltrazione (stadi FIGO IA G3 o IA o B G1-G2 con LVSI). In questi casi la conoscenza dello stadio linfonodale guida la scelta terapeutica. Nelle pazienti con linfonodi negativi la brachiterapia adiuvante è il trattamento di scelta, mentre nelle pazienti in cui lo stato linfonodale non è noto la radioterapia esterna deve essere effettuata.

Alto rischio: tumori scarsamente differenziati che infiltrano il miometrio per >50% del suo spessore, stadi II-III-IV (stadi FIGO IB G3, stadio II, III e IV). Rientrano nella categoria ad alto rischio tutti i tumori dell'endometrio tipo 2 (indifferenziati, sierosi, cellule chiare e carcinosarcomi) indipendentemente dall'infiltrazione miometriale, grado di differenziazione e stadio. La terapia adiuvante si basa sulla combinazione di chemioterapia sistemica con carboplatino-paclitaxel per almeno 4 cicli seguita da radioterapia o radiochemioterapia concomitante.

Le pazienti ad alto rischio hanno un rischio del 31% di sviluppare metastasi a distanza. Il trattamento standard di prima linea della malattia metastatica è rappresentato dalla combinazione di carboplatino-paclitaxel nelle pazienti chemonaive o in quelle che hanno ricevuto il platino almeno 6 mesi prima della recidiva. Nelle pazienti in progressione alla prima linea non esiste uno standard di seconda linea definito: i farmaci più attivi sono rappresentati da doxorubicina e paclitaxel settimanale con percentuali di risposte intorno al 15-20% e mediane di sopravvivenza libera da progressione di circa 4 mesi. L'ormonoterapia con progestinici o inibitori dell'aromatasi rappresenta il trattamento di scelta nelle pazienti con tumori di grado 1 ad andamento clinico lento. Nessuna terapia target è stata approvata in Europa nella malattia metastatica ma dati clinici suggeriscono una particolare efficacia della immunoterapia nei tumori MSI-H e degli antiangiogenici nei tumori p53 mutati.

3.15 Ovaio

Sandro Pignata¹, Sabrina Chiara Cecere², e AIRTUM Working Group

¹Unità Operativa Complessa di oncologia clinica sperimentale uro-ginecologica. INT IRCCS Fondazione "G. Pascale" Napoli
s.pignata@istitutotumori.na.it

²Unità Operativa Complessa di oncologia clinica sperimentale uro-ginecologica. INT IRCCS Fondazione "G. Pascale" Napoli
s.cecere@istitutotumori.na.it

OVAIO	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 5.200 nuove diagnosi
Mortalità	Nel 2020, sono stimati 3.000 decessi
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	40%
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	53%
Prevalenza	Sono 49.800 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore dell'ovaio

Il tumore ovarico è ancora oggi uno dei “*big killers*” tra le neoplasie ginecologiche (30%) ed occupa il decimo posto tra tutti i tumori femminili (3%). L'elevata mortalità associata a questo tumore è attribuibile a molti fattori tra cui: una sintomatologia aspecifica e tardiva e l'assenza di strategie di *screening* validate che consentano di effettuare una diagnosi precoce (eccetto per le donne con alterazioni dei geni BRCA1 e BRCA2). Circa il 75-80% delle pazienti presenta, infatti, al momento della diagnosi una malattia in fase avanzata (stadio FIGO III-IV); ben più raro (10%) è il riscontro di una neoplasia limitata alle ovaie (stadio FIGO I) o alla pelvi (FIGO II) il più delle volte scoperta occasionalmente durante controlli ginecologici routinari.

Tra le condizioni di rischio maggiormente correlate allo sviluppo del cancro ovarico si annoverano fattori endocrini (nulliparità, infertilità, prima gravidanza a >35 anni) legati alla stimolazione ovarica, fattori familiari (storia familiare positiva per carcinoma ovarico o pregresso tumore colico, endometriale o mammario) e genetici legati alla presenza di un'alterazione di uno tra i due geni BRCA 1 e BRCA2 che predispongono ad un rischio incrementato di sviluppo di tumori ovarici, mammari ed altre neoplasie.

I tumori germinali dell'ovaio costituiscono il 15-20% delle neoplasie ovariche, sono maligni solo nel 5% dei casi, e solitamente diagnosticati nel 40-60% dei casi in età inferiore a 20 anni. Le forme epiteliali, al contrario, sono più frequenti (60% dei casi) e colpiscono donne sia in età riproduttiva che post-menopausale. Tra i tumori epiteliali dell'ovaio le forme sierose di alto grado ne rappresentano circa il 70% e sono associate nel 50% dei casi a deficit genetici che alterano i meccanismi di riparazione dei danni al DNA. Queste mutazioni predisponendo allo sviluppo di alcune neoplasie, tuttavia, rendono i tumori dell'ovaio più responsivi ad alcuni chemioterapici e ad una classe di farmaci a bersaglio molecolare (PARP inibitori). Queste condizioni hanno reso fondamentale e inderogabile l'effettuazione del test genetico (su sangue e/o sul campione

tumorale) per la mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 a tutte le pazienti con tumore epiteliale non mucinoso e non *borderline* dell'ovaio al momento della diagnosi.

Nelle pazienti con tumore in stadio iniziale la chirurgia è curativa nel 70% dei casi, ma in considerazione del rischio di recidiva del 25-30% in molti casi trova indicazione un trattamento chemioterapico adiuvante utilizzando il regime di combinazione carboplatino/paclitaxel. Nel carcinoma ovarico in fase avanzata (stadio FIGO III e IV) la chirurgia, quando radicale, rappresenta il trattamento di elezione. L'assenza di residuo tumorale postchirurgico è considerata un fattore prognostico indipendente e strettamente correlato ad una sopravvivenza prolungata. Questa condizione sottolinea l'importanza per le pazienti di afferire a centri oncologici ad elevata esperienza chirurgica nel trattamento di questa neoplasia. Per le donne non candidabili a trattamento chirurgico radicale, una valida alternativa terapeutica è data dall' inizio di un trattamento chemioterapico neo-adiuvante con il regime di combinazione carboplatino/paclitaxel seguito da chirurgia d'intervallo e dal completamento della chemioterapia per complessivi 6 cicli. Nonostante il miglior trattamento chirurgico e la chemioterapia, attualmente, circa il 70% delle pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato va incontro a recidiva entro i primi due anni. Recentemente sono stati approvati, negli stadi avanzati di tumore ovarico, alcuni farmaci come terapie di mantenimento contribuendo al miglioramento dell'efficacia della chemioterapia di I linea.

L'elevata eterogeneità biologica di questo tumore ha tuttavia ritardato, di molti anni, rispetto alle altre neoplasie, l'introduzione di farmaci a bersaglio molecolare. Fino a meno di dieci anni fa la chemioterapia ha rappresentato l'unica opzione terapeutica per le pazienti affette da tumore ovarico. Oggi, negli stadi avanzati, sia nella prima linea di trattamento, che nella recidiva di malattia sono disponibili farmaci "targeted" utilizzati in associazione alla chemioterapia e/o come mantenimento: il bevacizumab (anticorpo monoclonale che interferisce con la neo-angiogenesi tumorale) e gli inibitori dell'enzima *Poly ADP-ribose polymerase* o *PARP inibitori* (olaparib e niraparib per I e II linea e rucaparib in II linea). La terapia di mantenimento con gli inibitori di PARP sembra essere particolarmente efficace nelle pazienti con mutazione dei geni BRCA1 o 2 al punto da ritardare la recidiva di oltre 3 anni (in I linea) e di prolungare la sopravvivenza globale (nelle linee successive). Alla luce di questi importanti risultati, l'esecuzione del test BRCA al momento della diagnosi assume un ruolo fondamentale.

Le nuove conoscenze relative alle caratteristiche biologiche e alle informazioni sempre crescenti su fattori prognostici e predittivi nel carcinoma ovarico hanno stimolato lo sviluppo di numerosi *trials* clinici con combinazioni di farmaci a bersaglio molecolare, in particolare, nell'ambito dell'inibizione dei *pathways* correlati al VEGF, agli inibitori dell'enzima PARP e alla immunoterapia.

Alcuni di questi studi hanno dimostrato comprovata efficacia di alcune di queste combinazioni e saranno disponibili a breve nella pratica clinica.

3.16 Prostata

Giuseppe Tonini¹, Francesco Pantano², Michele Iuliani³, Sonia Simonetti⁴, Daniele Santini⁵ e AIRTUM Working Group

¹Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma - g.tonini@unicampus.it

²Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma - f.pantano@unicampus.it

³Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma - m.iuliani@unicampus.it

⁴Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma - s.simonetti@unicampus.it

⁵Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma - d.santini@unicampus.it

PROSTATA	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 36.000 nuove diagnosi. Le neoplasie prostatiche sono le più frequenti nel maschio (19%)
Mortalità	Nel 2020, sono stimati 6.800 decessi per tumori della prostata
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	92%
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	94%
Prevalenza	Sono 564.000 gli uomini viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della prostata

Il carcinoma prostatico è divenuto, nell'ultimo decennio, il tumore più frequente nella popolazione maschile dei paesi occidentali. Alla base di questo fenomeno, più che la presenza di fattori di rischio, c'è la maggiore probabilità di diagnosticare tale malattia attraverso uno screening precoce, come il dosaggio del PSA, l'esame digitoretale, l'ecografia prostatica e la biopsia sotto guida ecografica (si rimanda al capitolo 4.5 per l'approfondimento del problema della sovradiagnosi).

Nella fase iniziale il carcinoma della prostata è in genere asintomatico, ma con il progredire della malattia loco-regionale compaiono alcuni sintomi come la diminuzione della potenza del getto urinario, la pollachiuria, l'ematuria, la disuria e il dolore perineale. Nelle fasi più avanzate della malattia, essendo lo scheletro la prima sede di metastatizzazione, è caratteristico lo sviluppo di dolore osseo, localizzato principalmente a livello del rachide.

Nei pazienti con tumore della prostata localizzato esistono diverse opzioni terapeutiche come la sorveglianza attiva, la chirurgia o la radioterapia.

Nei pazienti a rischio intermedio-alto (rischio di recidiva locale superiore al 40%) possono essere indicati un trattamento radioterapico esterno e/o una terapia di deprivazione androgenica (ADT) oppure l'intervento di prostatectomia seguito da ormonoterapia adiuvante. L'ADT modifica gli effetti degli ormoni maschili sul tessuto prostatico e può essere effettuata mediante la castrazione chirurgica o la somministrazione di farmaci anti-androgeni.

Per i pazienti in progressione dopo deprivazione androgenica, le strategie terapeutiche attualmente disponibili comprendono l'ADT di seconda linea o la chemioterapia con docetaxel o con cabazitaxel, nei pazienti che sviluppano resistenza al docetaxel.

Negli ultimi anni sono stati approvati, in seconda linea, due nuovi inibitori androgenici, abiraterone acetato e enzalutamide, nel trattamento del carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel. Inoltre, i risultati di alcuni studi recenti hanno evidenziato l'efficacia dei farmaci ormonali di nuova generazione, in termini di sopravvivenza e di aumento del tempo alla progressione, anche in pazienti non metastatici e nei pazienti con malattia ormonosensibile. Tra gli antiandrogeni di nuova generazione troviamo anche apalutamide che ha ottenuto l'approvazione della FDA americana nei pazienti con malattia metastatica ormonosensibile, ma che in Italia non è ancora disponibile.

La terapia radiometabolica rappresenta un'altra opzione terapeutica nei pazienti con mCRPC metastatico all'osso che sfrutta la capacità di alcuni radiofarmaci, come il radio-223, di localizzarsi in sedi ad elevato turnover osseo veicolando particelle ad alta energia con azione citotossica sulle cellule tumorali. Nei pazienti affetti da mCRPC con metastasi ossee, la somministrazione di acido zoledronico o denosumab in aggiunta alla chemioterapia o alla terapia ormonale rappresenta il gold standard terapeutico.

3.17 Testicolo

Giovanni Rosti¹, Paolo Pedrazzoli² e AIRTUM Working Group

¹Oncologia Medica Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia - rosti.giovanni@gmail.com

²Oncologia Medica Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia - p.pedrazzoli@smatteo.pv.it

TESTICOLO	
Incidenza	Nel 2020, sono attese 2.300 nuove diagnosi
Mortalità	Dato non disponibile
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	91%
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	95%
Prevalenza	Sono 63.400 gli uomini viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del testicolo

I tumori del testicolo sono per il 95% germinali (seminomi e non seminomi). Si tratta di malattie con elevatissima sensibilità alla chemioterapia e per il seminoma anche alla radioterapia. Ciò spiega i risultati nella cura di tali malattie con circa il 99% di guarigione nei primi stadi clinici (malattia solo al testicolo) e di poco meno nei secondi (estensione ai linfonodi addominali). Anche nelle forme avanzate (circa un quarto dei casi) i risultati in termini di guarigione raggiungono il 75-80%.

In particolare nei primi stadi clinici la scelta fra osservazione o trattamento attivo (chemioterapia con un ciclo di carboplatino AUC7/radioterapia, poco impiegata attualmente, per seminomi o un ciclo di cisplatino, etoposide, bleomicina – PEB per non

seminomi) dipende sia da fattori prognostici (seminoma: dimensioni con cut off a 4 centimetri e/o invasione vascolare o della rete testis; non seminoma invasione vascolare e secondo alcuni autori predominanza di carcinoma embrionario) che da una scelta condivisa con il paziente poiché se è vero che un trattamento attivo riduce il rischio di ricadute a un 3-4% è vero che in caso di recidiva la guarigione è un evento facilmente ottenibile, sebbene con terapia più impegnativa.

Nei secondi stadi seminoma in caso di stadio IIA (malattia linfonodale al massimo <2 cm la radioterapia è la opzione più suggerita, mentre per stadi IIB (da 2 a 5 cm) lo schema PEB è considerato standard.

Per la malattia avanzata lo schema classico ed insuperato è costituito dal PEB “classico” su cinque giorni in tre o quattro cicli in base alla categoria prognostica (good, intermediate e poor).

In caso di residuo di malattia post trattamento nei non seminomi va perseguita una chirurgia in Centri ad alto volume; il motivo della necessità di un intervento sta nella possibilità che il residuo contenga elementi vitali o teratoma anche con trasformazione maligna. Il teratoma infatti non risponde a chemio o radioterapia e si può manifestare la progressione nel quadro della “teratoma growing syndrome”.

Nei pazienti che presentano progressione dopo prima linea è possibile la guarigione anche nel 25-40% di casi sia con schemi sempre contenenti il cisplatino (con paclitaxel, ifosfamide o meno frequentemente la vinblastina). La chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule progenitrici emopoietiche in studi corposi e retrospettivi ha dimostrato la possibilità di incrementare il tasso di guarigione fino ad oltre il 60% in seconda linea e fino al 40% in terza linea o successive. Tale procedura va effettuata in Centri ad alto volume.

Fondamentale nei tumori germinali del testicolo è l'aiuto dei marcatori tumorali (beta HCG, alfafetoproteina, LDH) nella stadiazione, nel monitoraggio della terapia e nel follow-up.

Del tutto recentemente i miRNA (piccole molecole endogene di RNA) hanno dimostrato nei tumori germinali di essere altamente sensibili e specifici nell'individuare piccoli residui di malattia attiva, mentre nei teratomi non vengono espressi. Si prevede un loro impiego nei prossimi anni soprattutto in pazienti che non esprimano i marcatori classici.

Uno dei campi di interesse su cui ci si sta focalizzando è quello del follow-up che si sta sempre più demedicalizzando: le recidive nei primi stadi avvengono in genere entro i primi 2-3 anni mentre la cosiddetta conditional survival (probabilità di sopravvivenza a t anni) permette di definire un paziente con malattia avanzata guarito anche dopo che sono trascorsi 2 anni; le ricadute tardive sono poche anche se di difficile trattamento.

Il follow up del guarito prevede valutazioni andrologiche, neurologiche, cardiologiche miranti a valutare danni anche tardivi da trattamento chemioterapico.

3.18 Rene

Maria Teresa Ionta e AIRTUM Working Group

Gruppo di Lavoro AIOM – AIRTUM – SIAPEC-IAP – mtionta@yahoo.it

RENE	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 13.500 nuove diagnosi (maschi = 9.000; femmine = 4.500)
Mortalità	Nel 2020, sono stimati 4.900 decessi (maschi = 3.300; femmine = 1.600)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	71% (70% maschi e 72% femmine)
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	84% nei maschi e 85% nelle femmine
Prevalenza	Sono 144.400 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del rene (maschi = 97.200; femmine = 47.200)

Il tumore del rene spesso resta clinicamente silente per la maggior parte del suo corso. In oltre la metà dei casi, infatti, il riscontro è occasionale e nel 55% dei casi è confinato al rene. Questo può dare ragione dell'alto tasso di sopravvivenza globale. La presenza di sintomi è spesso foriera di malattia avanzata. Nel 25-30% circa si presenta in fase loco-regionalmente avanzata e/o metastatica e, nel 25-30% circa dei casi, la malattia si ripresenta dopo chirurgia con intento curativo. Oltre il 50% dei pazienti diagnosticati in fase precoce guarisce.

Al fumo di sigaretta è attribuibile circa il 40% dei casi nei maschi; la obesità gioca un ruolo importante nel sesso femminile. Attualmente non sono attivi programmi di screening istituzionali. Non sono validati markers tumorali specifici prognostici e/o predittivi di risposta. Lo stadio, il grading e l'istotipo restano i fattori prognostici più importanti. Istologicamente il tumore renale si presenta nel 75-80% dei casi con istotipo a cellule chiare, nel restante con istotipo non a cellule chiare di cui il più frequente è il papillare (15%) seguito dal cromofobo (5%), la componente sarcomatoide può sussistere. In Europa, al momento, non è approvata una terapia adiuvante post chirurgia radicale.

Argomento di grande attualità riveste ancora la nefrectomia citoriduttiva, per la quale sono state delineate le categorie dei pazienti che potrebbero giovare dell'intervento, identificando tra questi: pazienti in buon PS e oligometastatici, per i quali la nefrectomia e l'eventuale metastasectomia rappresenterebbe una non più evidenza di malattia; pazienti con istologia "non a cellule chiare", per i quali la terapia sistemica è scarsamente efficace; pazienti in buona risposta al trattamento sistemico, come consolidamento; pazienti con situazione locale problematica, causa di interruzione di trattamento sistemico, (sanguinamento, dolore resistente), come palliazione. Non è indicata nel rischio sfavorevole, resta una opzione da valutare, caso per caso, nel rischio intermedio. La sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma renale è in continuo au-

mento e gli anni 2000, rispetto agli anni '90, hanno registrato un incremento assoluto di 25 e 11 punti percentuali, rispettivamente, negli USA e in Italia, rappresentando uno dei maggiori risultati ottenuti, in gran parte legato alle terapie target innovative per la fase avanzata, utilizzate negli ultimi 10 anni.

Il trattamento della malattia metastatica tiene conto dei livelli di rischio per la sopravvivenza. La stratificazione di Motzer (MSKCC) e di Heng (IMDC), le più usate, sono in grado di stratificare i pazienti al fine di definire le indicazioni terapeutiche e di estrapolare i dati di sopravvivenza per ogni gruppo a rischio. La sopravvivenza a 2 anni varia dal 75% per il gruppo a rischio favorevole, al 7% per il gruppo a rischio sfavorevole. Allo stato attuale, per quanto riguarda il tumore del rene a cellule chiare, abbiamo a disposizione numerosi farmaci per la prima linea metastatica: a) per i livelli di rischio favorevole e intermedio: sunitinib, bevacizumab associato a interferone, pazopanib, interleukina-2 ad alte dosi; b) per il livello di rischio sfavorevole: temsirolimus, sunitinib e pazopanib, e, c) di recente approvazione, il cabozantinib per il rischio intermedio e sfavorevole. Per la seconda linea e successive, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili, dopo fallimento di un inibitore delle tirosin-chinasi, sono rappresentate da nivolumab, cabozantinib, axitinib, everolimus e sorafenib. Per il tumore del rene non a cellule chiare, in attesa di nuove e promettenti terapie, il farmaco più accreditato è il sunitinib.

3.19 Vescica

Sergio Bracarda e AIRTUM Working Group

S.C. Oncologia Medica e Traslazionale, Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni
s.bracarda@aosp terni.it

VESCICA	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 25.500 nuove diagnosi (maschi = 20.500; femmine = 5.000; 10,5% e 3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente)
Mortalità	Nel 2020, sono stimati 5.700 decessi (maschi = 4.400; femmine = 1.300)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	80% nei maschi e 78% nelle femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	86% nei maschi e 85% nelle femmine
Prevalenza	Sono 313.600 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della vescica (maschi = 255.000; femmine = 58.600)

Più del 90% dei tumori della vescica, da distinguere in forme superficiali (due terzi circa dei casi: CIS, Ta, T1) e infiltranti la tonaca muscolare ($\geq T2$), è costituito da carcinomi uroteliali, aventi come causa principale, come nel caso del tumore del polmone, il fumo di sigaretta. Il carcinoma uroteliale non è generalmente considerato tra le forme a trasmissione familiare, un rischio aumentato è stato tuttavia documentato, specie

per le forme dell'alta via escretrice (pelve renale e uretere), in famiglie con carcinoma coloretale ereditario non poliposico (sindrome di Lynch).

Il trattamento e la prognosi delle neoplasie della vescica differiscono in modo sostanziale nel caso di forme superficiali, muscolo-infiltranti o metastatiche.

Nel primo caso la malattia viene sottoposta a resezione endoscopica transuretrale (TUR-BT) sia a scopo diagnostico-stadiativo che terapeutico (ovviamente nel caso di conferma istologica di forma superficiale), alla resezione endoscopica vengono quasi sempre associati trattamenti chemioterapici o immunoterapici (BCG) post-operatori endovesicali allo scopo di ridurre il tasso di recidive (frequenti) o progressione della malattia a tumore muscolo-infiltrante.

Il trattamento di scelta della malattia muscolo-infiltrante è invece rappresentato dalla cistectomia radicale, associata quando possibile a chemioterapia preoperatoria con schemi a base di cisplatino, con dimostrato vantaggio in sopravvivenza, e a ricostruzione vescicale ortotopica con ansa intestinale. In una minoranza di casi ben selezionati è possibile proporre strategie di preservazione della vescica ("bladder sparing") con trattamenti integrati e sequenziali di chirurgia endoscopica massimale e chemio-radioterapia.

Nel caso di una malattia avanzata (alla diagnosi o in caso di recidiva dopo trattamento potenzialmente radicale per malattia localizzata) il trattamento di scelta in prima linea in Italia è ancor oggi rappresentato da una polichemioterapia, quando possibile con schemi comprendenti cisplatino (in particolare cisplatino-gemcitabina, in alternativa M-VAC), per la sua maggior efficacia, rispetto all'analogo carboplatino, in questo tipo di tumori. Nei frequenti casi non candidabili a cisplatino, schemi comprendenti carboplatino (in genere associato a gemcitabina) rappresentano al momento una scelta obbligata, indipendentemente dallo status di PD-L1. Da ricordare come un relativamente recente "warning" delle Agenzie regolatorie internazionali abbia limitato l'uso di Checkpoint Inhibitors (CPI) in monoterapia in prima linea ai soli casi unfit per cisplatino e con elevata espressione di PD-L1).

L'uso dei CPI per la patologia vescicale in Italia, è infatti al momento limitato alla sola seconda linea di trattamento, setting nel quale uno studio di fase III ha dimostrato un significativo aumento di sopravvivenza rispetto a farmaci chemioterapici a scelta dello sperimentatore.

Si attende l'esito di numerosi altri studi già iniziati o in corso per confermare o modificare questo scenario, rapidamente cangiante, sulla base di nuovi dati biologici della malattia e di nuovi approcci terapeutici derivanti dall'uso di nuovi agenti terapeutici (agenti a bersaglio molecolare con target variamente espressi sulle cellule dei tumori vescicali) in modo minoritario come nel caso degli inibitori di FGF-R (Fibroblast Growth Factor Receptor) o prevalente (come nel caso della Nectina-4) o di nuove combinazioni di farmaci (CPI associati a chemioterapici tradizionali o ad agenti a bersaglio molecolare), allo scopo di verificarne sia l'efficacia che la tollerabilità, problema quest'ultimo di estrema importanza per la tipologia di pazienti trattati.

3.20 Sistema nervoso centrale

Giuseppe Lombardi¹, Vittorina Zagonel² e AIRTUM Working Group

¹Dipartimento di Oncologia, Oncologia 1, Istituto Oncologico Veneto-IRCCS, Padova – giuseppe.lombardi@iov.veneto.it

²Dipartimento di Oncologia, Oncologia 1, Istituto Oncologico Veneto-IRCCS, Padova – vittorina.zagonel@iov.veneto.it

SISTEMA NERVOSO CENTRALE	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 6.100 nuove diagnosi (maschi = 3.500; femmine = 2.600)
Mortalità	Nel 2020, sono stimati 5.100 decessi (maschi = 2.700; femmine = 2.400)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	23% nei maschi e 26% nelle femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	41% nei maschi e 46% nelle femmine
Prevalenza	Sono 52.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del sistema nervoso centrale (maschi = 23.500; femmine = 29.300)

I tumori del sistema nervoso centrale (SNC) sono costituiti da un gruppo di entità eterogeneo per morfologia, sede di insorgenza, aspetti biologici, clinici e prognostici. Fra i fattori di rischio, le esposizioni a radiazioni gamma e X sono definite dalla IARC cancerogeni del Gruppo 1 (agenti per i quali vi è sufficiente evidenza di effetto carcinogeno nell'uomo) per i tumori del SNC; per l'esposizione a campi elettromagnetici (inclusi quelli derivanti dall'uso di telefoni cellulari) è riconosciuta invece una limitata evidenza negli esseri umani. Alcune sindromi genetiche sono associate a un maggior sviluppo di tumori del SNC, ad esempio le neurofibromatosi (tipo 1 e tipo 2) e la sindrome di Li-Fraumeni. Inoltre è stato osservato un maggior rischio di tipo familiare non associato a sindromi genetiche note.

A differenza di alcuni paesi industrializzati quali gli USA e l'Inghilterra dove si assiste ad un costante incremento, l'incidenza negli ultimi anni dei tumori del SNC in Italia appare pressappoco stabile; i tumori maligni sono più frequenti negli uomini rispetto alle donne.

Non esiste la possibilità di una “diagnosi precoce”. La maggior parte dei tumori del SNC viene diagnosticata a seguito della comparsa di sintomi. Fino ad ora non sono riconosciuti test efficaci a livello di popolazione per una diagnosi precoce. I pazienti affetti da sindromi ereditarie associate a un rischio elevato anche per questi tumori devono essere valutati caso per caso. Per quanto riguarda la prevenzione primaria, una domanda in parte irrisolta è il ruolo dei telefoni cellulari e nel dubbio e nell'attesa di studi confermativi, l'American Cancer Society suggerisce, a chi nutre preoccupazioni per questa esposizione, di limitarne l'uso, soprattutto ai bambini, e di usare gli auricolari.

Il tumore maligno del SNC più frequente è il glioblastoma, con un tasso di incidenza stimato intorno a 3-4 casi su 100 mila abitanti per anno. L'età di insorgenza media del glioblastoma è intorno ai 65 anni con una incidenza a questa età di circa 10-12 casi per 100 mila abitanti all'anno. La sopravvivenza mediana è di circa 15 mesi con un tas-

so di sopravvivenza inferiore al 5% a 5 anni dalla diagnosi. La terapia standard consiste nella resezione chirurgica seguita da radioterapia e chemioterapia con temzolomide (protocollo Stupp). Al momento della recidiva, il trattamento che ha dimostrato maggiore efficacia in uno studio recente italiano di fase 2, multicentrico, randomizzato è il regorafenib (studio REGOMA, Lombardi et al, Lancet Oncology 2019). L'AIFA ne ha recentemente approvato il suo utilizzo inserendolo nell'elenco L. 648/96.

Appaiono promettenti i primi risultati sulla “targeted therapy” (terapia a bersaglio molecolare) ma per la rarità della patologia tumorale e delle specifiche mutazioni genetiche è fondamentale, quando possibile, l’inserimento dei pazienti in protocolli sperimentali presso centri neuro-oncologici di riferimento.

3.21 Tiroide

Laura D. Locati¹, Giovanni Bernardo² e AIRTUM Working Group

¹ Oncologia Medica Tumori della Testa e Collo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori, Milano – laura.locati@istitutotumori.mi.it

² Oncologia Medica, Istituto Clinico Città di Pavia (Gruppo San Donato), Pavia – gbernardo46@gmail.com

TIROIDE	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 13.200 nuove diagnosi (maschi = 3.300; femmine = 9.900)
Mortalità	Nel 2020, sono stimati circa 500 decessi (maschi = 200; femmine = 300)
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	90% maschi e 95% femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	97% nei maschi e 98% nelle femmine
Prevalenza	Sono 212.900 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della tiroide (maschi = 46.000; femmine = 166.900)

Il carcinoma della tiroide è oggi uno dei tumori più frequenti in Italia, in particolare nelle donne giovani <40 anni è al secondo posto dopo il carcinoma della mammella. Le motivazioni di questo trend sono state ampiamente spiegate nel capitolo 4.6 con il problema della sovradiagnosi. Fra le forme differenziate, solo per il carcinoma papillare si è registrato un progressivo incremento di incidenza, mentre le altre istologie più rare, come il carcinoma follicolare, non sembrerebbero seguire il trend di incidenza del carcinoma papillare. La situazione è tale per cui stanno aumentando a livello nazionale ed internazionale gli studi osservazionali dove il microcarcinoma papillare, una volta diagnosticato, viene semplicemente monitorato e non trattato chirurgicamente, a meno di una progressione di malattia. Tale esigenza è giustificata dall’opportunità di evitare i costi diretti e indiretti (assunzione permanente di una terapia ormonale sostitutiva, impatto sulla qualità di vita) legati a procedure chirurgiche inutili, che peraltro

non impattano sulla storia naturale della malattia. Infatti, nonostante l'incremento di incidenza, la mortalità rimane stabile nel tempo e complessivamente molto bassa e la sopravvivenza è una delle migliori fra le forme tumorali maligne. L'intervento chirurgico (tiroidectomia totale o emitiroidectomia) seguito da radioterapia metabolica nei casi ad alto rischio rimane la terapia standard. Purtroppo, il 10-15% dei pazienti può sviluppare metastasi a distanza e 2/3 di questi pazienti svilupperanno nel corso della loro storia clinica una iodio-resistenza. Per questi pazienti fino al 2016 non vi erano opzioni terapeutiche efficaci. Lenvatinib è un potente inibitore dell'attività tirosin-chinasica del vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR). Questo farmaco, alla dose di 24 mg al dì, nei pazienti con malattia iodio-resistente ed in progressione secondo RECIST 1.1., ha dimostrato un vantaggio significativo in progression-free survival (PFS) verso placebo in uno studio randomizzato di fase III con una mediana di 18.3 mesi (95% CI, 15.1 to not estimable) verso 3.6 mesi (95% CI, 2.2 to 3.7), rispettivamente (hazard ratio per progressione o decesso, 0.21; 99% CI, 0.14 to 0.31; P<0,001). Lenvatinib è un antiangiogenico, attivo a prescindere dal profilo molecolare della malattia. Più recenti sono le evidenze di efficacia di trattamenti target come larotrectinib in caso di riarrangiamenti di TRK o dei RET inibitori di seconda generazione come selpercatinib o pralsetinib nei casi con riarrangiamento o mutazioni di RET.

3.22 Linfomi Hodgkin

Stefano Luminari e AIRTUM Working Group

Università di Modena e Reggio Emilia. AUSL IRCCS di Reggio Emilia, AUSL IRCCS di Reggio Emilia, - sluminari@unimore.it

LINFOMI HODGKIN	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 2.150 nuove diagnosi (maschi = 1.220; femmine = 930)
Mortalità	Dato non disponibile separatamente dai linfomi non-Hodgkin
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	82% nei maschi e 87% nelle femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	90% nei maschi e 94% nelle femmine
Prevalenza	Sono 67.000 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di linfoma di Hodgkin (maschi = 38.000; femmine = 29.000)

Il linfoma di Hodgkin (LH) è un tumore del sistema immunitario caratterizzato da un primo picco di incidenza attorno ai 30 anni e da un secondo picco attorno agli 80 anni ed è la neoplasia più frequente nella fascia di età compresa tra i 20 e i 30 anni. Complessivamente il tasso di incidenza nei paesi industrializzati, tra cui l'Italia, si attesta a 3-4 casi per 100.000 abitanti per anno con un lieve eccesso di casi nei soggetti di sesso maschile. La malattia si presenta generalmente con l'ingrossamento dei linfonodi del collo e del torace ma in circa la metà dei casi lo stadio è avanzato con il possibile coinvolgimento di

organi extranodali come il polmone, la milza e lo scheletro. Tra i fattori di rischio per il LH, l'infezione da EBV rappresenta quello supportato dalle maggiori evidenze e si stima avere un ruolo nella genesi di un terzo circa dei casi. Anche per il LH così come per gli altri linfomi non esistono programmi di prevenzione primaria e secondaria.

La terapia del LH si basa sulla somministrazione di schemi polichemioterapici, generalmente ABVD, associati in alcuni casi a trattamento radioterapico utilizzati in combinazione con la chemioterapia o come terapia di consolidamento nei casi con malattia voluminosa (Bulky) o con risposta incompleta dopo chemioterapia. Per i pazienti che presentano malattia resistente o recidiva alla terapia di prima linea è previsto, se fattibile, l'utilizzo di terapie ad alte dosi con supporto di cellule staminali autologhe (autotrapianto di midollo). Grazie all'efficacia dei trattamenti disponibili il LH rappresenta uno dei maggiori successi dell'oncologia moderna come documentato dall'ottima sopravvivenza a 5 anni pari a circa il 90%. L'elevata curabilità del LH si riflette nell'elevata prevalenza pari a 67.000 soggetti viventi con pregressa diagnosi di LH, dato destinato ad aumentare in maniera costante nel tempo.

Ulteriori miglioramenti del trattamento del LH sono ancora possibili e riguardano l'incremento dell'efficacia delle terapie dei soggetti anziani per i quali la sopravvivenza a 5 anni si attesta attorno al 50% e la personalizzazione delle terapie dei pazienti più giovani per i quali è ancora necessario lavorare per ridurre la morbilità e la mortalità indotta dai trattamenti antitumorali. La ricerca clinica è molto attiva in questo campo e si basa sull'utilizzo di tecniche diagnostiche avanzate come la FDG-PET per modulare l'intensità dei trattamenti, e sull'utilizzo di nuovi farmaci tra cui spiccano nuovi anticorpi monoclonali (antiCD30) e l'uso dell'immunoterapia con checkpoint inibitori (anti-PD1). Obiettivo da verificare nei prossimi anni con studi epidemiologici accurati è quello di annullare l'effetto, ancora presente anche se notevolmente ridotto rispetto al passato, della diagnosi di LH sulla riduzione dell'aspettativa di vita dei pazienti più giovani, rispetto a quella dei loro coetanei sani.

3.23 Linfomi non-Hodgkin

Stefano Luminari e AIRTUM Working Group

Università di Modena e Reggio Emilia. AUSL IRCCS di Reggio Emilia – sluminari@unimore.it

LINFOMI NON-HODGKIN	
Incidenza	Nel 2020, sono attese circa 13.200 nuove diagnosi (maschi = 7.000; femmine = 6.200)
Mortalità	Dato non disponibile separatamente dal linfoma di Hodgkin
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	64% nei maschi e 67% nelle femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	81% nei maschi e 83% nelle femmine
Prevalenza	Sono 156.400 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di linfoma non-Hodgkin (maschi = 82.800; femmine = 73.600)

I linfomi non Hodgkin (LNH) rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie del sistema immunitario che originano dai linfociti di tipo B o T. In base alla più recente classificazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità sono descritti più di 60 tipi di LNH, ognuno dei quali identificato come entità a sé stante. La descrizione epidemiologica di tutti i LNH senza ulteriori distinzioni fornisce pertanto informazioni complessive sull'andamento di un gruppo complesso di patologie tumorali ma non tiene conto di possibili differenze e variazioni a livello delle singole entità nosologiche.

Un primo commento sui dati epidemiologici per i LNH è relativo ai dati di incidenza che confermano questo gruppo di patologie come uno dei primi 10 tumori per frequenza in Italia, in uguale misura per maschi e femmine, pari al 3% circa di tutte le neoplasie. L'analisi dei trend di incidenza conferma una sostanziale stabilizzazione dell'incremento dei nuovi casi negli ultimi anni che conferma l'inversione di tendenza, verificata anche in altri paesi occidentali, rispetto ad una fase di significativo incremento documentato fino ai primi anni 2000.

Con poche eccezioni, i LNH rappresentano patologie dell'età medio avanzata, colpiscono i maschi in maniera simile alle donne con un rapporto di 1,1/1. Ad oggi sono noti molteplici fattori di rischio che comprendono l'esposizione ad agenti infettivi (EBV, HIV, *Helicobacter Pylori*), stati di immunodepressione secondaria a patologie autoimmuni o indotti da farmaci, ed esposizione a sostanze tossiche come ad esempio pesticidi e derivati del benzene.

Per nessuno tra i LNH esistono programmi di prevenzione primaria o secondaria e il riscontro della malattia avviene generalmente in maniera casuale per la comparsa di una tumefazione linfonodale o come riscontro incidentale in corso di accertamenti.

Come tutte le neoplasie ematologiche anche i linfomi sono considerati malattie disseminate e il loro trattamento prevede l'utilizzo di chemioterapia associata o meno all'immunoterapia e, in alcuni casi, a radioterapia. In virtù dell'elevata chemosensibilità e radiosensibilità i LNH rappresentano oggi una delle neoplasie più curabili con terapia medica come confermato dalla sopravvivenza relativa a 5 anni pari al 65%. Anche nell'analisi della sopravvivenza va sottolineato come nonostante la curabilità dei pazienti con LNH sia tra le più elevate, esiste una notevole variabilità di andamento clinico con sopravvivenze a 5 anni superiori al 90% per alcuni linfomi indolenti a cellule B, ma con sopravvivenze nettamente inferiori per malattie più aggressive come i più rari linfomi a cellule T. A ulteriore commento dei dati di sopravvivenza va ricordato il netto miglioramento del dato per i casi di linfoma a cellule B per cui l'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia ha contribuito ad aumentare in maniera significativa il numero dei guariti.

L'effetto combinato tra incidenza stabile e sopravvivenza in miglioramento determina dati di prevalenza che mostrano un incremento annuale pari all'8% circa. Quest'ultima osservazione pone le basi per l'identificazione dei principali obiettivi terapeutici per i linfomi che, in un'ottica di medicina personalizzata e di precisione, devono riuscire a calibrare l'intensità dei trattamenti nel singolo paziente garantendo la cura della neoplasia ed evitando di esporre il paziente ai rischi di complicanze tardive conseguenti ai trattamenti iniziali.

3.24 Leucemie

Stefano Luminari e AIRTUM Working Group

Università di Modena e Reggio Emilia, AUSL IRCCS Reggio Emilia – sluminari@unimore.it

LEUCEMIE	
Incidenza	Nel 2020 sono attese circa 8.000 nuove diagnosi di leucemie (maschi = 4.700; femmine = 3.200)
Mortalità	Nel 2020, sono stimati 6.400 decessi (maschi = 3.600; femmine = 2.800).
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	48% nei maschi e 47% nelle femmine
Sopravvivenza di ulteriori 5 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	67% nei maschi e 66% nelle femmine
Prevalenza	Sono 85.000 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di leucemia (maschi = 45.900; femmine = 39.100)

Con il termine leucemia sono comprese una serie di malattie neoplastiche del sistema emopoietico caratterizzate dal coinvolgimento del midollo osseo e del sangue periferico. Esse comprendono forme acute e croniche, distinte in base all'andamento clinico più o meno aggressivo. Vanno inoltre distinte forme di origine linfatica o mieloide. Nonostante secondo l'approccio epidemiologico utilizzato in questo report le leucemie vengano considerate un'entità a sé stante, da un punto di vista clinico e anatomicopatologico è necessario tenere distinte tra loro le diverse patologie.

Tra le forme linfatiche la Leucemia Linfatica Cronica di origine B è la forma di leucemia più frequente tra gli adulti nei paesi occidentali e rappresenta il 30% di tutte le leucemie. L'incidenza annua è pari a circa 5 casi su 100.000 abitanti, con un numero doppio di maschi rispetto alle femmine e con un picco di frequenza attorno ai 60-70 anni. La Leucemia Linfoblastica Acuta (LLA) rappresenta invece l'80% delle leucemie nei bambini e nei giovani sotto i 15 anni mentre è meno frequente nell'adulto rappresentando il 20% delle forme leucemiche dell'età avanzata. Circa l'80% delle LLA origina dai linfociti B mentre il restante 20% ha origine dai linfociti T.

Anche per le leucemie di origine mieloide sono presenti forme ad andamento cronico e acuto. Per le patologie croniche si fa riferimento al gruppo di malattie definite Sindromi Mieloproliferative (SMP) di cui la forma più frequente è la Leucemia Mieloide Cronica (LMC) che rappresenta il 15-20% di tutti i casi di leucemia e ha un'incidenza di 1-2 casi ogni 100.000 individui per anno. Le altre SMP si distinguono in base alla cellula di origine e comprendono la trombocitemia essenziale, la Policitemia vera, la mielofibrosi idiopatica e le leucemie mielomonocitiche croniche. Caratteristica comune alle SMP è un rischio di evoluzione nel tempo in forme acute.

La Leucemia Mieloide Acuta (LMA) è caratterizzata da un decorso molto rapido e da un'incidenza stimata intorno ai 3,5 casi per 100.000 individui per anno. Si può presentare a qualsiasi età, ma la sua frequenza aumenta con l'età avanzata, tanto che le LMA costituiscono la quasi totalità delle leucemie acute dell'anziano.

L'analisi dei dati epidemiologici forniti in questo report non è di facile lettura poiché non rende conto delle peculiarità delle diverse patologie di cui sopra. I dati di mortalità e sopravvivenza sono particolarmente influenzati dall'andamento aggressivo delle LMA e non permettono di cogliere l'elevata efficacia delle cure osservata nelle LLA del bambino, e l'andamento poco aggressivo delle SMP e della LLC.

In maniera analoga i dati di prevalenza con numeri nettamente superiori ai casi incidenti sono prevalentemente il risultato dell'elevata frequenza e dell'ottimo andamento clinico dei pazienti affetti da leucemie croniche (LLC e SMP).

Per meglio rendere conto dell'epidemiologia delle neoplasie ematologiche sarebbe necessaria una lettura dei dati maggiormente ispirata alla classificazione utilizzata in clinica. Usando un approccio più moderno i casi di LLA e LLC andrebbero conteggiati rispettivamente con i linfomi linfoblastici e con i linfomi linfocitici nel più grande gruppo dei linfomi non Hodgkin. Le forme mieloidi andrebbero invece identificate come entità a sé stanti separando le malattie croniche dalle acute. Emergerebbero in questo modo le peculiarità delle diverse entità e sarebbe possibile valutare con maggiore efficacia l'effetto dell'innovazione terapeutica che in questi ultimi anni sta modificando la gestione dei pazienti con tumore del sangue.

4 Approfondimenti

4.1 Storia naturale delle malattie neoplastiche

Massimo Ruggè^{1,2} e Ludovica Bricca¹

¹ Dipartimento di Medicina –DIMED; Università degli Studi di Padova – Italia

² Registro Tumori del Veneto (RTV); Azienda Zero della Regione del Veneto, Padova – Italia

Introduzione

Delle malattie più temute si evita di pronunciare il nome: è accaduto per la peste al tempo degli Sposi Promessi e per il cancro, fino a pochi anni or sono. Nel 2020, i tumori sono ancora una malattia grave, ma il nome è diventato pronunciabile. Molti perché hanno trovato una risposta, la prevenzione comincia a dimostrare tutta la sua efficacia, cresce straordinariamente il numero delle guarigioni.

I “*Numeri del Cancro 2020*” registra questi successi e ci indica nuovi traguardi. Vorremmo trovare parole semplici per raccontare la “storia di un cancro”: per prevenire la malattia e per praticare le vie della terapia.

Per prevenire la malattia

I “*Numeri del Cancro 2020*” analizza i fattori di rischio di neoplasie e gli stili di vita che dal cancro ci proteggono.^{1,2}

Prevenire le neoplasie maligne significa conoscere i fattori di rischio neoplastico. La educazione alla prevenzione primaria deve passare per la famiglia, per i banchi di scuola, per i consigli del medico di medicina generale, per lo schermo televisivo, per le voci della radio e per i più intrusivi messaggi degli *smartphones*. Ma non si tratta di disseminare consigli “di buon senso”; la priorità è quella di montare una strategia di comunicazione-educazione strutturata e sostenuta dalle necessarie risorse. Tuttavia, anche quando essa fosse adottata con la determinazione necessaria, non potrà cancellare le neoplasie maligne. Dovrà essere anche promossa una più ampia adesione alle strategie di prevenzione secondaria, con una più ampia partecipazione agli screening oncologici.

I dati disponibili dimostrano anche che i tumori maligni che emergono dalle campagne di screening hanno una prognosi certamente più favorevole di quelli che si dia-

gnosticano quando la malattia diviene sintomatica. L'adesione agli screening, tuttavia, non è uguale in tutto il territorio nazionale.

Per praticare le vie della terapia

Più che in altre patologie, la “cronicità” delle malattie oncologiche richiede la piena condivisione del progetto terapeutico. La comunicazione medico-paziente costituisce fondamento di una alleanza terapeutica che è parte costitutiva dei percorsi di diagnosi e cura. Le implicazioni etiche di questo tema permeano i percorsi diagnostico-terapeutici dei pazienti oncologici e sollecitano riflessioni inscindibilmente legate alla quotidianità della pratica clinica: Quale spazio istituzionale è dedicato alla formazione etica del personale coinvolto nella assistenza oncologica? Come realizzare nella pratica clinica il principio che equipara il tempo della comunicazione al tempo di cura (articolo 1, Legge 219/2017)?

Questo capitolo vuole riassumere la storia naturale delle neoplasie maligne cercando di evitare quanto “già ampiamente noto” a chi pratica la oncologia, ma anche i tecnicismi incomprensibili al lettore laico. Nella ricerca di questo (difficile) equilibrio, queste pagine tratteranno solo alcuni dei temi connessi alla storia naturale delle neoplasie maligne: i) i fattori di rischio neoplastico (numerosi e spesso tra loro intrecciati); ii) la prevenzione primaria delle neoplasie: un obiettivo tanto prioritario, quanto difficile da realizzare; iii) il processo biologico della cancerogenesi a stadi multipli e le sue implicazioni nella pratica diagnostica e terapeutica.

Vediamo meglio.

Lo spettro delle cause di neoplasia

La grande maggioranza dei tumori (circa il 95%) è principalmente dovuta a cause ambientali (*environmental*); è pur vero, tuttavia, che il rischio ambientale può essere promosso da un profilo genetico (*host-related conditions*) “prono” allo sviluppo di neoplasie (Figura 8). È ambiente tutto quanto “incontriamo” nel corso dei nostri anni: è “ambiente” quanto è strutturalmente esterno a noi e molti degli agenti oncogeni ambientali possono tra loro combinarsi moltiplicando il rischio neoplastico. Non è verosimile cancellare dal mondo le cause di tumore; è possibile, però, eliminare o limitare i comportamenti o le “situazioni ambientali” che aumentano il rischio di tumore.³

I fattori di rischio per neoplasie (= potenziali cause di tumori maligni) sono distinti in 2 categorie: 1) “ambientali”; 2) dipendenti dal “profilo genetico dell'ospite” (*host related*). I fattori ambientali consistono in tutto quanto è “esterno” all'ospite (agenti infettivi, chimici, fisici, alimentazione, stili e ambiente di vita, *etc.*). I fattori di rischio propri dell'ospite includono il profilo endocrino-metabolico, il profilo immunologico e le neoplasie “sindromiche”, che trovano motivazione in alterazioni ereditarie del patrimonio genetico. Il trascorrere degli anni moltiplica le probabilità ed estende i tempi di incontro con gli agenti oncogeni ambientali, favorendo il loro variabile combinarsi; ciò spiega (almeno in parte) il fatto che l'incidenza del cancro cresce al crescere dell'età.

Il rischio di tumore cresce al crescere dell'età. Il crescere dell'età aumenta il numero degli incontri con i rischi ambientali, impigrisce i meccanismi di riparazione dei danni ambientali genotossici e affievolisce le difese immunitarie; il numero dei tumori cresce con il crescere del “contenitore” di tutti i rischi: l'età. Nessuno di noi, tuttavia, desi-

FIGURA 8. I fattori di rischio per neoplasie maligne

I fattori di rischio per neoplasie (= cause potenziali di tumori maligni) sono distinte in 2 categorie: 1) "ambientali"; 2) dipendenti dal "profilo genetico dell'ospite" (ospite = soggetto nel quale la neoplasia si sviluppa). I fattori ambientali includono tutto quanto è "esterno" all'ospite (agenti infettivi, chimici, fisici, alimentazione, stili e ambiente di vita, etc.). I fattori di rischio propri dell'ospite includono il suo profilo endocrino-metabolico, il profilo immunologico e le neoplasie ereditarie (= sindromiche). Gli agenti oncogeni ambientali agiscono nel corso della vita e ciò spiega (almeno in parte) il fatto che l'incidenza del cancro cresce al crescere dell'età.

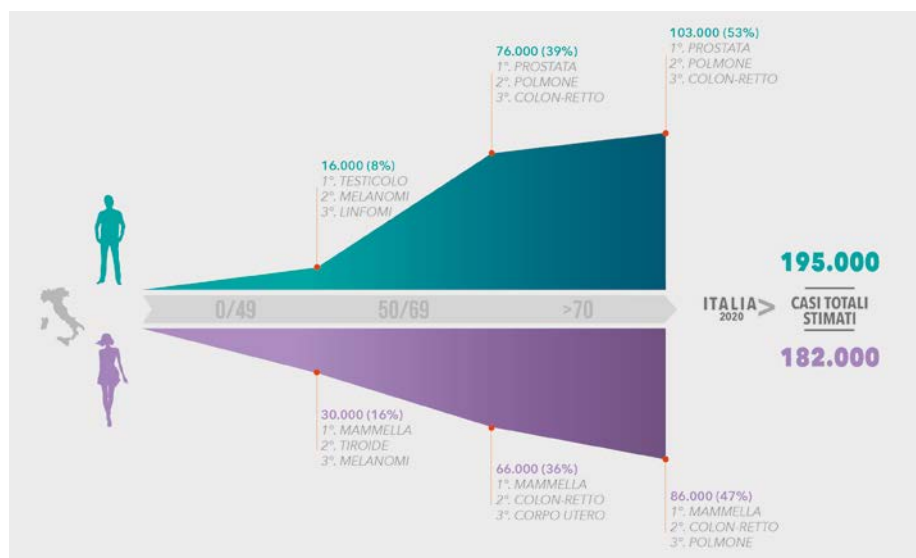
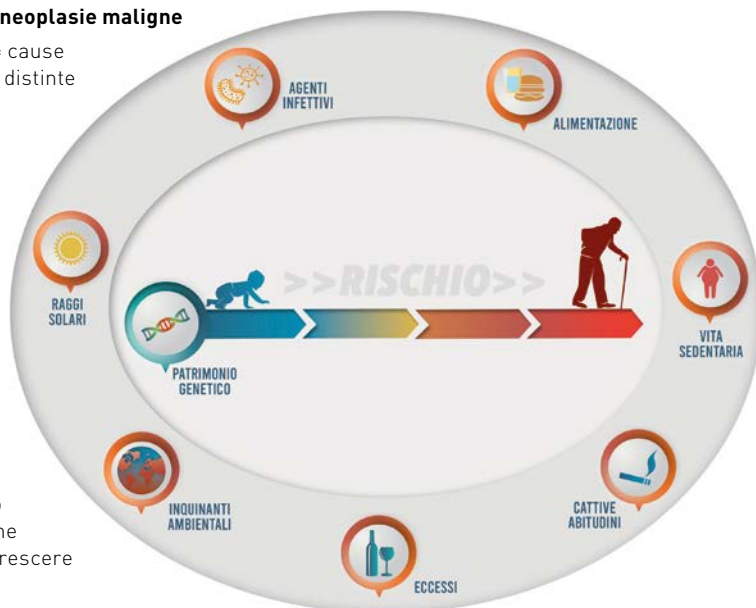


FIGURA 9. Anno 2020: nuovi casi di neoplasie maligne incidenti nella popolazione italiana. Sedi prevalenti nei due sessi

Nel corso dell'anno 2020, l'incidenza delle neoplasie maligne è stimata pari a 377.000 nuovi casi. In ambedue i sessi, l'incidenza cresce con l'età ed è maggiore nei maschi (maschi = 195.000; femmine = 182.000). La figura mostra la progressiva incidenza delle neoplasie nelle 3 classi di età considerate (0-49; 50-69; >70 anni). I numeri assoluti e le percentuali si riferiscono ai tumori incidenti in ciascuna delle 3 fasce di età. Per ciascuna fascia di età, sono indicate le 3 sedi neoplastiche più frequenti.

dera sottrarsi al “peso” dei compleanni! Nel mondo industrializzato (e l'Italia non fa eccezione), cresce la popolazione dei soggetti anziani e con essi cresce la frequenza dei tumori e il loro impatto umano e sociale (Figura 9). Questo panorama è ben evidente nei *Numeri del Cancro 2020*.

Il tumore: fattori di rischio ambientale e profilo dell'ospite

L'essere “immersi nel mondo” rende lecito attendersi che i tumori siano più frequenti lì dove più numerosi sono i fattori di rischio.³ Questa ipotesi è sostanzialmente vera. Ciononostante, a parità di fattori di rischio, il cancro insorge in una esigua minoranza di umani. I motivi di questa apparente contraddizione vanno (anche) ricercati in una diversa sensibilità individuale al rischio di cancro. Femmine e maschi hanno rischi diversi per cancri simili. In alcuni casi, la differenza del rischio è legata alla diversa esposizione ai rischi ambientali: il sesso femminile è stato per decenni “protetto” dal cancro del polmone per la minore diffusione del fumo di sigaretta tra le donne.⁴

Il “profilo genetico” ci fa più o meno resistenti al cancro. Come siamo diversi nel colore degli occhi, così siamo diversamente sensibili ai fattori di rischio: alcuni tumori frequenti nei bianchi australiani (melanomi cutanei) sono rari nei neri del centro Africa. Il rischio di cancro è diverso tra gli umani e dipende da una complicata miscela di esposizione a rischi ambientali e di “profili individuali” di protezione/sensibilità (Figura 10).⁵ Tra tutti questi, la “attitudine” alla risposta immunologica è un fattore tanto importante da costituire una promettente strategia di terapia dei tumori.

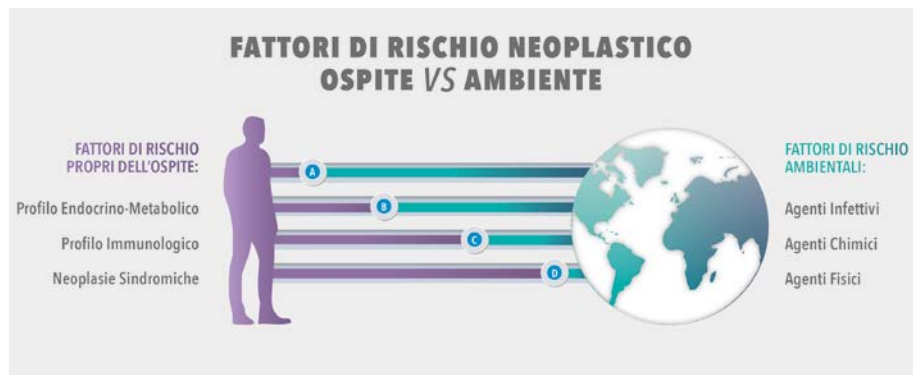


FIGURA 10. Fattori di rischio per tumori maligni: ospite versus ambiente

Nella comparsa di un tumore, l'azione oncogena (= che promuove la insorgenza di cancro) degli agenti ambientali si combina con il profilo proprio dell'ospite; il “profilo” genetico dell'ospite può contrastare o favorire lo sviluppo del tumore. Nel determinare la comparsa dei diversi tipi di tumore, i fattori ambientali e quelli propri dell'ospite interagiscono in modo quantitativamente e qualitativamente variabile. La figura rappresenta questa variabile combinazione dell'ambiente e dell'ospite nel processo di oncogenesi. I tumori sono indicati con a, b, c, d: “a” neoplasia maligna prevalentemente dovuta a cause ambientali (esempio: neoplasie da agenti fisici/radiazioni); “d” neoplasia maligna prevalentemente ospite-correlata (esempio: neoplasie genetiche/sindromiche); “b” e “c” rappresentano situazioni intermedie.

Cancerogenesi a stadi multipli e razionale della prevenzione secondaria

La grande maggioranza dei cancro nasce e cresce lentamente: una storia che è spesso lunga decenni. La storia di un cancro sintomatico è (silenziosamente) cominciata molti anni prima (Figura 11). Una regola vale per tutti i tumori maligni: tanto più piccolo è il tumore, tanto maggiori sono le probabilità di guarigione: la ricerca dei tumori piccoli/asintomatici si chiama prevenzione secondaria. La prevenzione secondaria dei tumori ha fatto passi straordinari, ma è ancora lontana dal cogliere tutti gli obiettivi attesi.^{6,7}

I programmi nazionali di screening per i tumori della mammella, della cervice uterina e del colon-retto sono inegualmente praticati nel territorio nazionale e non solo necessitano di ben strutturati (e praticati) interventi tecnico-organizzativi e del

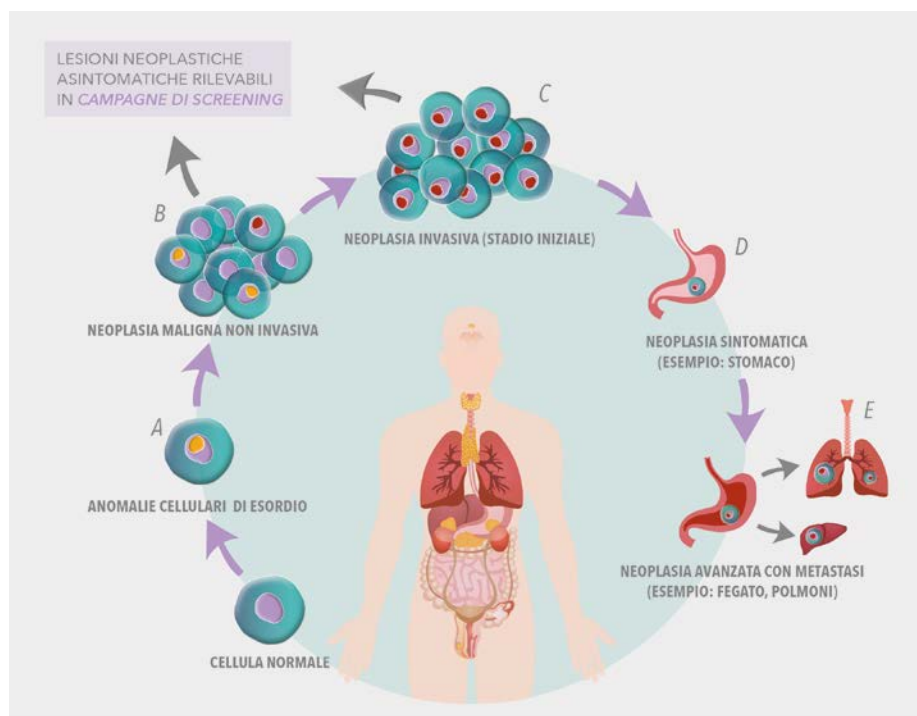


FIGURA 11. La cancerogenesi a stadi multipli

Il processo biologico della oncogenesi si realizza in un lungo arco di tempo. La figura schematizza gli stadi di sviluppo di una neoplasia maligna nel modello del carcinoma dello stomaco: 1) trasformazione di una cellula (nucleo arancione) che diviene incline alla progressione verso il cancro [A]; 2) cellula tumorale "madre" (cellula con nucleo rosso [B]); 3) dalla cellula-madre nasce una popolazione di cellule neoplastiche [C]; 4) le cellule neoplastiche occupano l'organo nel quale si sono sviluppate (esempio: stomaco [D]); 5) il tumore maligno, nato nello stomaco, si diffonde in altri organi (esempio: metastasi di un carcinoma gastrico in polmone e fegato [E]). La "cascata" che porta dalla cellula-madre [B] al tumore avanzato [E] include numerosi stadi intermedi. In questo arco di tempo, le campagne di screening possono individuare il tumore in fase iniziale-asintomatica, curabile con successo.

necessario supporto economico, ma (forse soprattutto!) richiedono un *empowerment* della popolazione-target che matura solo attraverso una comunicazione comprensibile, capillare, perseverante. Le campagne di screening oncologico ricercano tumori asintomatici e frequenti, ma per apprezzarne gli effetti benefici dobbiamo attendere anni. Paradossalmente, la fase iniziale delle campagne di screening fa registrare un aumento del numero dei tumori. Lo screening rivela la presenza di neoplasie che si sarebbero manifestate più avanti nel tempo in uno stadio più avanzato, più difficili (e dispendiose) da curare e con meno speranze di guarigione. La efficienza delle campagne di screening misura la efficienza del sistema sanitario.

La strategia di screening di popolazione vale molto meno per i tumori rari: la ricerca di un tumore raro è poco efficiente. La diagnosi dei tumori rari spesso utilizza procedure meno sensibili/specifiche di quelle normalmente adottate nella diagnosi dei tumori ad alta incidenza e alla rarità del tumore consegue una bassa efficienza della strategia di prevenzione secondaria. Per i tumori a bassa incidenza, gli screening di popolazione sono tecnicamente difficili da praticare e economicamente non sostenibili.

Una piccola percentuale di tumori (meno del 5%) nasce esclusivamente da alterazioni del patrimonio genetico (neoplasie sindromiche). Il cammino per la diagnosi dei tumori rari è ancora lungo: si chiama ricerca scientifica.

La storia naturale delle neoplasie maligne

Ogni neoplasia maligna ha la sua propria storia, ma molte hanno frammenti di storia comune.

L'essenza del processo di oncogenesi è in una cellula che si svincola dai meccanismi molecolari che ne regolano il ciclo vitale. L'alterato funzionamento di questi sistemi di regolazione molecolare si manifesta con modificazioni del fenotipo (microscopico) delle cellule. Molte (la grande maggioranza) di queste cellule con vocazione maligna non daranno mai vita a un clone neoplastico. Alcune possono sopravvivere e generare una popolazione di "neo-cellule" che, benché modificate, non hanno (ancora) acquisito le piene caratteristiche della malignità. Questo instabile "mondo di mezzo" costituisce lo spettro delle lesioni displastiche (displasia di basso e di alto grado). Per valorizzare la novità (neo) biologica di queste cellule trasformate, il termine displasia è stato recentemente sostituito da sinonimi (neoplasia intra-epiteliale, neoplasia non-invasiva) (Figura 11). Questo nuovo vocabolario diagnostico non cambia il significato clinico della lesione che resta una pre-cancerosi avanzata, che può talora regredire (come può accadere nelle displasie di basso grado), talaltra evolvere in lesioni di alto grado e/o in neoplasia invasiva. La cronologia di questi eventi è tuttora dibattuta, ma studi di follow-up a lungo termine supportano l'ipotesi che le lesioni displastiche non costituiscono un immediato pericolo di tumore potenzialmente metastatizzante; esse, sono piuttosto, un serio segno di allarme che necessita di terapie appropriate (resezioni/ablazioni locali) e di un attento *follow-up* clinico-strumentale del paziente. Alcune delle cellule displastiche (displasie o neoplasie intra-epiteliali di alto grado), infatti, possono sviluppare una prepotente tendenza a svincolarsi da tutte le regole che governano il popolo delle cellule normali. Questa totale perdita di regolazione ne peggiora l'aspetto microscopico e ne esalta la capacità invasiva, realizzando il profilo clinico e biologico di una neoplasia maligna infiltrante. La nuova popolazione neoplastica oc-

cupa territori sempre più ampi, fino a diventare una “massa” visibile agli esami radiologici e/o endoscopici (Figura 11). Con la progressione della malattia, le cellule rinnegano ogni vincolo biologico con il tessuto di origine, perdono di coesività (transizione epitelio-mesenchimale) e, acquisendo capacità invasiva, aggrediscono e penetrano i canali della circolazione (canali linfatici e vene) e, trasportate dalla corrente, possono raggiungere altri organi, dove realizzano la loro vocazione metastatica.

La storia di una cellula che diventa tumore maligno dura mesi o anni ed è diversa nei diversi tipi di tumore. In tutti i casi, tuttavia, la oncogenesi si realizza attraverso una cascata di eventi biologici (cancerogenesi a stadi multipli [*multistep oncogenesis*]) che implicano una progressiva de-differenziazione fenotipica e molecolare. Tanto più lungo è il tempo di cancerogenesi, tanto maggiori sono le probabilità che interventi diagnostici (occasionali o programmati) colgano la presenza di lesioni pre-neoplastiche avanzate o neoplastiche iniziali, compatibili con strategie terapeutiche potenzialmente risolutive.

Gli stadi dei tumori

Lo *stadio* di un tumore ne riassume le fasi di avanzamento ed esprime: a) quanto (e dove) un tumore è cresciuto (T=*Tumor*); b) se e come si è diffuso ai linfonodi regionali (N=*Node*); c) se e come ha colonizzato organi diversi dalla sua sede iniziale (M=*Metastasis*). I valori di “T”, “N”, “M” contribuiscono a esprimere “quanto” il tumore è cresciuto (= “stadio del tumore”). Il sistema di stadiazione TNM distingue 5 stadi (0, I, II, III, IV) progressivamente più gravi. Lo stadio I è quello dei tumori più piccoli e con prognosi più favorevole (la maggior parte dei tumori in Stadio I guarisce). All’estremo opposto, lo Stadio IV indica la presenza di metastasi: è lo stadio delle cure più difficili [8]. Specifici prefissi-TNM possono essere utilizzati per specificare differenti situazioni e/o diverse tecniche di stadiazione (p.es. cTNM: stadiazione fondata su informazioni clinico-strumentali; pTNM: stadiazione fondata su informazioni anatomico-patologiche; ycTNM: stadiazione clinica dopo terapia neo-adiuvante; ypTNM: stadiazione anatomico-patologica dopo terapia neo-adiuvante).

Benché il sistema TNM sia quello più largamente utilizzato, neoplasie peculiari (p.es. neoplasie pediatriche) o insorgenti in sedi specifiche (p.es. apparato genitale femminile) possono adottare sistemi di stadiazione alternativi.

I tumori non sono tutti uguali: il razionale biologico delle terapie “personalizzate”

Torniamo lì dove abbiamo cominciato: la storia naturale di un cancro. Del cancro abbiamo descritto le “regole generali”, ma precisiamo: parlare del cancro come di una unica malattia è una semplificazione eccessiva, contraddetta dalle evidenze sperimentali e cliniche degli ultimi decenni. Esistono molti tumori maligni e ognuno di essi ha un suo profilo biologico. In questa folla di tumori, alcuni sono più maligni, altri meno, altri ancora... “quasi maligni”. Questi diversi profili clinico-biologici dipendono dall’organo in cui il tumore nasce, dalla attitudine delle cellule tumorali a riprodursi, dalla sensibilità delle cellule neoplastiche alla terapia e dalle condizioni “generali” del paziente. Ecco la necessità di distinguere tra tumore e tumore, di “pesare” la malignità di quel tumore, di trattarlo con una terapia ritagliata sul suo specifico profilo biologico-clinico. Questo è il compito dell’Anatomia Patologica (e della Patologia molecolare,

come vedremo più avanti): dare un nome al tumore, predire (ove possibile) la risposta alle terapie, attribuirgli una prognosi. Su queste informazioni, gli Oncologi fonderanno il loro programma terapeutico.⁹

Per più di un secolo abbiamo creduto che il profilo biologico di una neoplasia coincidesse con il suo fenotipo; ne siamo ancora tanto convinti che affidiamo al microscopio la distinzione tra tumore e tumore. Negli ultimi 25 anni, tuttavia, al microscopio si affiancano tecniche capaci di guardare anche “dentro” le cellule neoplastiche. Le molecole che governano la vita delle cellule (= biologia delle molecole) rivelano i meccanismi più profondi della cellula-cancro, svelando (almeno in parte) i come e i perché della patologia molecolare che sottende la oncogenesi. Si tratta di complessi *pathways* di trasformazione che spesso si intrecciano tra loro in *loops* ancora sconosciuti. Come in una catena di montaggio, una molecola trasformata danneggia le funzioni di una seconda e, così via, in una cascata di alterazioni funzionali e del fenotipo cellulare. Questa cascata di errori alimenta la crescita della popolazione neoplastica. Molti meccanismi di mal funzionamento sono comuni a molti tumori, altri sono specifici di un organo, altri ancora sono paziente-specifici. La eterogenea “patologia delle molecole” ha reso evidente che la famiglia dei tumori maligni è molto più numerosa di quella che avevamo distinto usando le lenti del microscopio: ciascun tumore ha un suo fenotipo istologico, ma fenotipi simili possono includere profili molecolari diversi.¹⁰

Nelle cellule neoplastiche, la patologia molecolare cerca le specificità biologiche delle neoplasie, quelle che possono costituire i bersagli di una terapia cucita sul profilo molecolare del singolo cancro (terapia mirata o *target therapy*). Riconoscere queste alterazioni è il primo passo. La ricerca ci guiderà fino al tallone di Achille di ciascun tumore. Così, gli oncologi non cureranno più “i tumori”, ma il tumore del paziente che a loro si rivolge. L'Oncologia del futuro si chiama terapia personalizzata; questo futuro è già cominciato.

BIBLIOGRAFIA

1. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk>
2. Rugge M, Genta RM, Di Mario F, El-Omar EM, El-Serag HB, Fassan M, Hunt RH, Kuipers EJ, Malfertheiner P, Sugano K, Graham DY. Gastric Cancer as Preventable Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017 Dec;15(12):1833-1843. doi:10.1016/j.cgh.2017.05.023. Epub 2017 May 19. PMID: 28532700.
3. Goding Sauer A., Siegel R.L., Jemal A., Fedewa S.A. Current Prevalence of Major Cancer Risk Factors and Screening Test Use in the United States: Disparities by Education and Race/Ethnicity DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-1169 Published April 2019
4. <https://cancercontrol.cancer.gov/brp/tcrb/tus-cps/results/data1819/2018-19-Data-Brief>.
5. Rex D.K., Boland CR, J.A. Dominitz, Giardiello FM., Johnson D.A., Kaltenbach T., Levin T.R., Lieberman D, Robertso D.J. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointest Endosc* 2017; 86: 2017, 1:18-33 <https://doi.org/10.1016/j.gie.2017.04.003>
6. AIOM – Linee Guida: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom/>
7. Rugge M. Gastric cancer risk: between genetics and lifestyle. *Lancet Oncol* 2020 (in press).
8. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th Edition. James D. Brierley (Editor), Mary K Gospodarowicz (Editor), Christian Wittekind (Editor) ISBN: 978-1-119-26357 - December 2016. Publisher Wiley-Blackwell
9. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, Washington KM, Carneiro F, Cree IA; WHO Classification of Tumours Editorial Board. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020 Jan;76(2):182-188. DOI: 10.1111/his.13975
10. Malone, E.R., Oliva, M., Sabatini, P.J.B. et al. Molecular profiling for precision cancer therapies. *Genome med* 12, 8 (2020). <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0703-1>

4.2 La diffusione degli screening oncologici in Italia

Marco Zappa^{1,2}, Paola Mantellini^{1,2}, Manuel Zorzi³, Guglielmo Ronco⁴, Leonardo Ventura¹

¹ Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO) – Firenze

² Osservatorio Nazionale Screening (ONS)

³ Registro Tumori del Veneto, Azienda Zero Padova

⁴ Centro Prevenzione Oncologica (CPO) Piemonte Città della Salute e della Scienza Torino

I dati che seguono si riferiscono all'attività svolta dai programmi di screening oncologici nel corso del 2018 e ci raccontano che, nonostante tutto, continuano seppur lentamente i progressi nello sviluppo dei programmi organizzati, anche se si conferma un divario fra Centro-Nord e Sud-Isole. I dati provengono dalla survey effettuata annualmente dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS) per conto del Ministero alla Salute.¹

I numeri assoluti del 2018, considerando i 3 programmi di screening e tutte le fasce di età: più di 14,3 milioni di inviti (14.393.496 + 350.000 rispetto al 2017) e più di 6,3 milioni di test (6.336.579 + 50.000 rispetto al 2017). Questo comporta che, nel 2018, fra l'80% e il 90% della popolazione italiana in età target per lo screening mammografico e per quello cervicale – e oltre il 75% per lo screening colorettales – è stata regolarmente invitata. Questo trend in leggera ma costante crescita è confermato anche dai dati PAS-SI riportati nel rapporto dell'ONS.¹

Screening mammografico – anno 2018

La Tabella 15 riporta i dati dell'estensione effettiva degli inviti (proporzione della popolazione bersaglio annuo che ha effettivamente ricevuto un invito nel corso del 2018) nella fascia di età 50-69. Nel 2018 si è avuta una conferma della copertura raggiunta nel 2017 che si è attestata all'84% (oltre 3.364.979 inviti). La copertura è praticamente completa nell'Italia settentrionale e centrale (riguarda più di 98 donne su 100 al Nord, e più di 96 su 100 al Centro) e ha visto un piccolo aumento di 1 punto percentuale al Sud, sia per quanto riguarda la copertura che la partecipazione all'invito, dove ha raggiunto 59 donne su 100. La partecipazione corretta (per lettere inesitate e esclusioni motivate) si attesta complessivamente al 61% con un differenziale di 21 punti percentuali fra Nord e Sud.

	Estensione degli inviti	Partecipazione all'invito
Nord	98%	62%
Centro	96%	56%
Sud-Isole	59%	47%
Italia (totale)	84%	61%

TABELLA 15. Estensione effettiva dello screening mammografico per area geografica (% di donne di età 50-69 che ricevono la lettera di invito rispetto alla popolazione target nel 2018) e partecipazione (% di donne che si sottopongono al test in seguito alla lettera di invito) (fonte: survey ONS)

L'insieme di questa attività ha portato alla individuazione nel corso del 2018 di 8.045 carcinomi fra i 50 e i 69 anni di età (altri 601 carcinomi sono stati individuati nella fascia di età 45-49 e 1.703 carcinomi nella classe 70-74). Nel 2018, alcune Regioni o singoli programmi hanno continuato ad invitare allo screening anche le donne di età 45-49 (a intervallo annuale) e 70-74 (con intervallo biennale) con modalità organizzative diverse. Per quanto riguarda la classe 45-49, nel 2018 sono state invitate 281.408 donne pari a circa l'11% della popolazione bersaglio. La Regione Emilia Romagna ha una copertura praticamente completa anche in questa fascia di età. Complessivamente, circa il 64% (180.350) delle donne invitate ha accettato l'invito.

Per quanto riguarda le donne 70-74enni, nel 2018 ne sono state invitate 270.713, pari a circa il 30% della popolazione target: 178.922 hanno risposto all'invito, una partecipazione di circa il 66%. Due Regioni (Emilia-Romagna e Umbria) hanno invitato in maniera completa le donne fra i 70 e i 74 anni di età.

Screening Coloretale – Anno 2018

Nel 2018 sono stati invitati quasi 6 milioni di cittadini (5.939.182) di età compresa tra i 50 e i 69 anni a eseguire il test di screening per la ricerca del sangue occulto (Sof) e 68.893 a eseguire la rettosigmoidoscopia come test di screening primario a 58 anni. Inoltre, sono stati invitati a eseguire il Sof altri 513.528 (8% del totale) cittadini di età compresa fra i 70 e i 74 anni, in particolare nel Lazio e in Umbria. Lo screening coloretale, infatti, prevede in quasi tutta l'Italia la ricerca del sangue occulto nelle feci, mentre il Piemonte propone la rettosigmoidoscopia una volta nella vita a 58 anni di età e la ricerca del sangue occulto per coloro che non accettano la rettosigmoidoscopia (adesione media alla sigmoidoscopia nel 2018 = 23%).

Considerando entrambe le modalità di invito, oltre il 75% della popolazione risulta ora invitata. Si può vedere che al Nord e al Centro siamo vicini alla copertura completa (98% Nord, 95% Centro). Al Sud, si registra un lieve calo rispetto all'anno precedente (44%). La partecipazione complessiva si attesta al 43% con venti punti percentuali di differenza fra Nord e Sud (Tabella 16). Sopra i 70 anni di età, la partecipazione è intorno ai 55%, un risultato più alto in parte dovuto alle modalità di selezione delle popolazioni. Questa attività ha portato all'individuazione e al trattamento complessivamente di 2.962 carcinomi e di 17.588 adenomi avanzati.

	Estensione degli inviti	Partecipazione all'invito
Nord	98%	50%
Centro	95%	36%
Sud-Isole	44%	30%
Italia (totale)	77%	43%

TABELLA 16. Estensione effettiva dello screening coloretale per area geografica (% di soggetti di età 50-69 che ricevono la lettera di invito rispetto alla popolazione target nel 2018) e partecipazione (% di soggetti che si sottopongono al test in seguito alla lettera di invito) (fonte survey ONS)

Screening cervicale – Anno 2018

Nel 2018 si è osservato un ulteriore leggero aumento della copertura, rispetto al 2017, della popolazione da invitare. Come nell'anno precedente si è tenuto conto del diverso intervallo previsto per il test HPV (5 anni) rispetto al Pap test (3 anni). Sep- pure il numero complessivo degli inviti sia leggermente diminuito rispetto all'anno precedente (3.952.793, quasi 110.000 in meno) la maggiore copertura è dovuta al fatto che sono aumentati gli inviti ai test primari basati sull'HPV. Infatti, 1.499.210 donne sono state chiamate a effettuare il test HPV (il 38% del totale, 250.000 in più rispetto all'anno precedente). La partecipazione complessiva media è stata del 42%, molto più bassa al Sud-Isole (30%) (Tabella 17). Queste attività combinate hanno portato, nel 2018, all'individuazione e al trattamento di 6.139 lesioni CIN II+.

	Estensione degli inviti	Partecipazione all'invito
Nord	89%	53%
Centro	100%	37%
Sud-Isole	74%	30%
Italia (totale)	89%	42%

TABELLA 17. Estensione effettiva dello screening cervicale per area geografica (% di donne di età 25-64 che ricevono la lettera di invito rispetto alla popolazione target nel 2018) e partecipazione (% di donne che si sottopongono al test in seguito alla lettera di invito) (fonte survey ONS)

Ringraziamenti

Un ringraziamento al CPO del Piemonte (survey sullo screening cervicale), all'A-zienda Zero del Veneto (survey sullo screening coloretale), all'ISPRO Firenze (survey sullo screening mammografico).

BIBLIOGRAFIA

1. www.osservatorionazionalecervicale.it.

4.3 L'impatto degli screening sulla popolazione

L'impatto dello screening mammografico sulla incidenza e mortalità

Lauro Bucchi¹, Donella Puliti²

¹ Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (IRST) Srl - IRCCS

² Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO) - Firenze

Dopo essere aumentato per decenni, il tasso di mortalità da cancro della mammella in Italia (aggiustato per l'età) toccò un picco nel 1989 e, dal 1990, iniziò un declino che continua tuttora e che ha impresso una tendenza discendente alla mortalità generale da cancro delle donne italiane.¹ Il 1990 e gli anni limitrofi rappresentarono il *turning point* per la mortalità da cancro della mammella in molti paesi occidentali, accomunati anche da un acceso dibattito sui fattori responsabili della svolta. In Europa, e nella stessa Italia, prevalse l'opinione che lo screening mammografico organizzato non avesse avuto un ruolo primario nell'avviare la nuova tendenza, per una semplice ragione cronologica. In Europa, i programmi organizzati cominciarono ad essere introdotti tra il 1990 e il 1995, con una generale frammentazione regionale, e solo dopo almeno 5 anni (e non dovunque) raggiunsero una copertura approssimativamente nazionale. In Italia, escludendo piccole esperienze pilota, lo screening mammografico organizzato fece la sua comparsa nel 1990 e, ancora nel 2000 era offerto a non più del 36% delle donne italiane in età eleggibile.²

La svolta epidemiologica del 1990 è attribuita a tre fattori principali: (1) l'uso del tamoxifen e della polichemioterapia adiuvante, che diventarono standard terapeutici alla fine degli anni '80; (2) una riduzione del rischio di ammalarsi, come quella associata all'aumento della durata dell'allattamento in donne con primiparità tardiva; e (3) una riduzione dello stadio alla diagnosi degli stessi cancri sintomatici, grazie alla migliore conoscenza che le donne hanno del proprio seno e delle sue malattie.³ I dati italiani sono compatibili con questa interpretazione. Dal 1990, infatti, la riduzione della mortalità è stata più forte sotto i 50 anni d'età.¹ In chiave italiana, tuttavia, si dovrebbe aggiungere un quarto fattore ai tre indicati sopra: la pratica spontanea di screening mammografico, che era già diffusa prima del 1990.

Dopo l'anno della svolta, parecchi studi osservazionali confermarono questa molteplicità di fattori ma suggerirono che i programmi di screening mammografico via via introdotti avevano un effetto indipendente sulla mortalità da cancro della mammella. La lentezza con cui i programmi furono introdotti permise di confrontare aree coperte dal servizio con aree limitrofe non ancora coperte. Uno studio condotto in Toscana ha mostrato una riduzione omogenea della mortalità, suggerendo che l'area non coperta si giovava della presenza dello screening spontaneo e dell'accesso a terapie efficaci.⁴ Uno studio simile, nella sola provincia di Firenze, mostrò una significativa riduzione della mortalità solo nell'area coperta da screening, ma l'accesso a terapie migliori fu indicato come concausa.⁵ Il sostanziale impatto sulla mortalità nel programma fiorentino fu confermato da uno studio di coorte.⁶ In Veneto, il gradiente di mortalità tra aree coperte e aree non coperte fu attribuito esclusivamente allo screening.⁷ In Umbria, uno studio di correlazione temporale ("prima-dopo") mostrò una riduzione della mor-

talità nella popolazione bersaglio dopo l'introduzione del programma di screening.⁸ Un altro studio correlò le tendenze temporali della mortalità in 14 Regioni. Alcune mostrarono più precocemente una riduzione di mortalità attribuita all'introduzione anticipata dello screening organizzato.⁹ In uno studio caso-controllo¹⁰, che coprì Toscana, Umbria, Emilia-Romagna, Veneto e Piemonte, la storia di screening di 1.750 donne decedute per tumore della mammella è stata confrontata con quella di 7.000 donne della stessa età e residenti negli stessi comuni. Come mostrato in Tabella 18, i risultati indicano una riduzione del 25% della probabilità di morire per tumore della mammella nelle donne invitate allo screening e una riduzione del 50% in quelle che hanno effettuato almeno un test di screening. Restringendo l'analisi alle sole invitate, l'odds ratio delle donne sottoposte a screening versus le non rispondenti (corretto per self-selection bias) è risultato pari a 0,55 (IC al 95%: 0,36-0,85).

Oggi, l'epidemiologia osservazionale per la valutazione dell'efficacia dello screening mammografico nella riduzione della mortalità in Italia ha due prospettive. La prima rimane quella della separazione degli effetti dello screening dai coesistenti effetti dei trattamenti adiuvanti. Una valutazione del contributo indipendente dello screening avrebbe certamente un valore di sanità pubblica. Finora, tuttavia, anche la più raffinata modellistica statistica ha prodotto stime variabilissime.¹¹ Perciò gli studi osservazionali continuano, come è indicato da recenti ed importanti esperienze.¹² La seconda prospettiva è l'estensione degli studi osservazionali standard ai programmi introdotti a partire dal 2000, e perciò in condizioni di maggiore precarietà strutturale rispetto ai programmi storici, in Trentino, Alto Adige, Friuli Venezia Giulia, Liguria, Marche, Molise, Calabria, Puglia e Sardegna.² Nessuno di questi è mai stato valutato. L'opportunità di uno sforzo in questa direzione è suggerita dai risultati di una survey nazionale, secondo la quale i radiologi dei centri di screening creati dal 2000 in poi dedicano meno tempo lavorativo all'imaging senologico e hanno un volume di lettura annuo più basso.¹³

	N° casi/controlli	Odds ratio (IC al 95%)
Analisi intention-to-screen		
Non invitate	1.093/4.228	1
Invitate*	657/2.772	0,75 (0,62 - 0,92)
Analisi per screening status		
Non screenate**	1.453/5.282	1
Screenate	297/1.718	0,50 (0,42 - 0,60)
Analisi per screening status (solo donne invitate)		
Non rispondenti	360/761	1
Screenate	297/1.307	0,46 (0,38 - 0,56)
Screenate (corretto per il self-selection bias)		0,55 (0,36 - 0,85)

TABELLA 18. Rischio di morire (odds ratio) per tumore della mammella in relazione alla storia di screening

* Screenate + Non rispondenti

** Non rispondenti + Non invitate

BIBLIOGRAFIA

1. De Angelis R, Pierannunzio D, Ventura L. L'andamento della mortalità regionale in Italia. In: Paci E, Puliti D (eds). Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia. I risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico. Pisa: Pacini, 2011.
2. Giordano L, Giorgi D. I programmi di screening in Italia. In: Paci E, Puliti D (eds). Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia. I risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico. Pisa: Pacini, 2011.
3. Jatoi I, Miller AB. Why is breast-cancer mortality declining? *Lancet Oncol* 2003; 4: 251-54.
4. Barchielli A, Paci E. Trends in breast cancer mortality, incidence, and survival, and mammographic screening in Tuscany, Italy. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 249-55.
5. Gorini G, Zappa M, Miccinesi G, et al. Breast cancer mortality trends in two areas of the province of Florence, Italy, where screening programmes started in the 1970s and 1990s. *Br J Cancer* 2004; 90: 1780-83.
6. Puliti D, Miccinesi G, Zappa M, et al. Balancing harms and benefits of service mammography screening programs: a cohort study. *Breast Cancer Res* 2012; 14: R9.
7. Capodaglio G, Zorzi M, Tognazzo S, et al. Impact of breast cancer screening in a population with high spontaneous coverage with mammography. *Tumori* 2018; 104: 258-65.
8. Minelli L, Stracci F, Prandini S, et al. Breast cancer incidence, mortality and survival in the Umbria region of Italy (1978-1999). *Eur J Cancer Prev* 2004; 13: 485-89.
9. Gorini G, Zappa M, Cortini B, et al. Breast cancer mortality trends in Italy by region and screening programme, 1980-2008. *J Med Screen* 2014; 21: 189-93.
10. Puliti D, Miccinesi G, Collina N, et al. Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction. *Br J Cancer* 2008; 99: 423-27.
11. Berry DA, Cronin KA, Plevritis SK, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *New Engl J Med* 2005; 353: 1784-92.
12. Burton R, Stevenson C. Assessment of breast cancer mortality trends associated with mammographic screening and adjuvant therapy from 1986 to 2013 in the State of Victoria, Australia. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e208249.
13. Morrone D, Giordano L, Artuso F, et al. The professional quality criteria of Italian breast screening radiologists: results from a national survey comparing the programmes started in 2000-2012 versus the ones started in 1990-1999. *Ann Ist Super Sanita* 2017; 53: 163-66.

L'impatto dello screening colorettales sulla salute della popolazione

Manuel Zorzi¹, Jessica Battagello¹, Paola Armaroli²

¹ Registro Tumori del Veneto, Azienda Zero, Padova

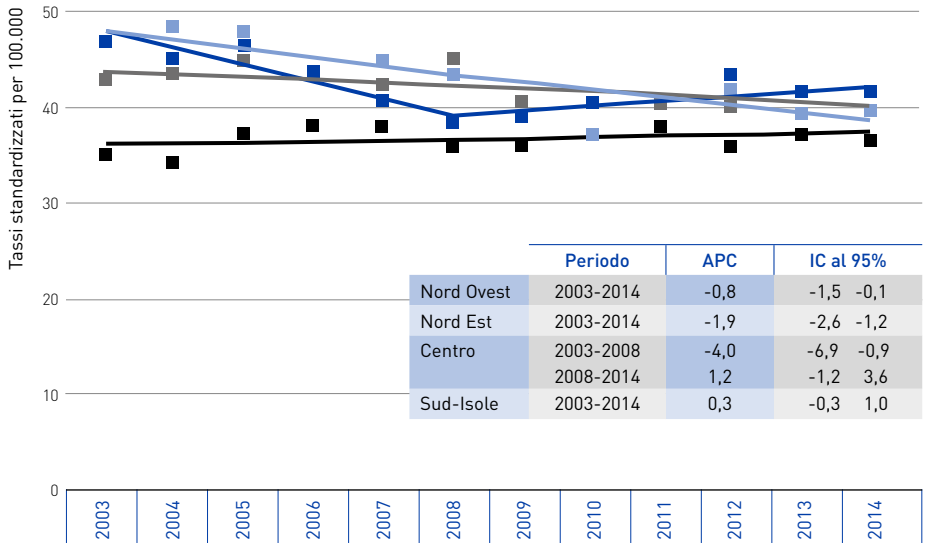
² Centro Prevenzione Oncologica (CPO) Piemonte, Città della Salute e della Scienza- Torino.

A quindici anni dall'implementazione dei primi programmi di screening in Italia, sono disponibili robuste evidenze scientifiche degli effetti favorevoli in termini di riduzione di mortalità e di incidenza del tumore del colon retto (CCR).

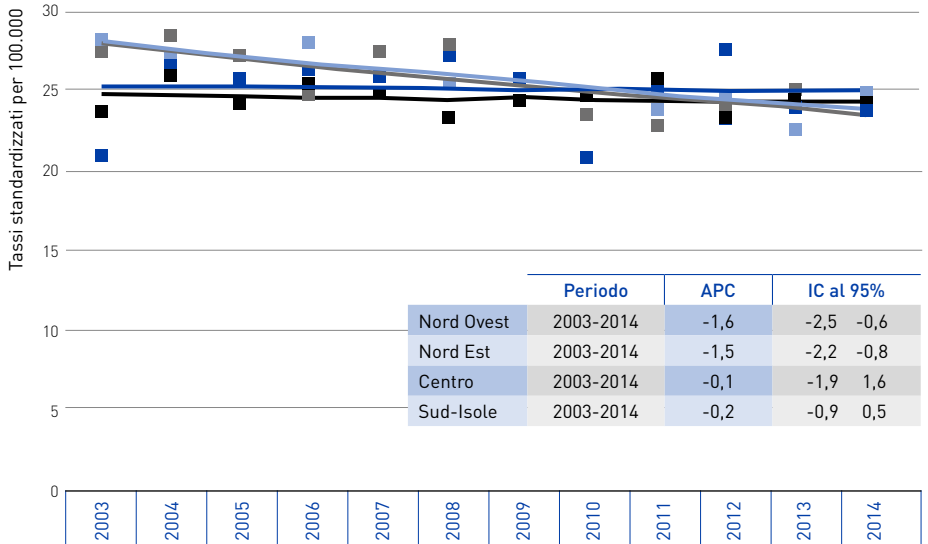
Due studi osservazionali, condotti a Reggio Emilia e a Firenze, hanno registrato rispettivamente una riduzione del 36% della mortalità tra i soggetti invitati allo screening rispetto ai non invitati¹, e una riduzione del 41% tra gli aderenti allo screening rispetto ai non partecipanti². In Veneto è stata invece confrontata la mortalità da CCR in aree dove lo screening è partito nel 2002-2003, con le aree che lo hanno introdotto solo nel 2008-2009. Pur confrontando intere popolazioni (non solo gli invitati allo screening o gli aderenti), già negli anni 2006-2011 la mortalità è risultata inferiore del 22%³.

Gli effetti degli screening emergono anche dai tassi di mortalità nelle macro-aree geografiche⁴. Prima dell'avvio degli screening (anno 2003), nelle Regioni del Nord e Centro la mortalità era maggiore rispetto al Sud-Isole in entrambi i sessi (Figura 12). Dal 2003 al 2014, i tassi di mortalità si sono ridotti progressivamente nelle Regioni del Nord e del Centro, dove la diffusione degli screening è stata sensibilmente maggiore, mentre sono rimasti stabili nel Sud-Isole, portando alla scomparsa delle differenze di

Mortalità maschi



Mortalità femmine



— Nord Ovest
 — Nord Est
 — Centro
 — Sud e Isole

FIGURA 12. Tassi di mortalità per tumore del colon retto in Italia dal 2003 al 2014, per macro-area geografica e sesso

mortalità osservate in precedenza. Tale effetto è sensibilmente più marcato nella fascia di età target degli screening.

La differente diffusione degli screening nelle Regioni italiane si riflette anche sui tassi di incidenza di popolazione. L'analisi del trend nazionale di incidenza del CCR dal 2013 al 2014 ha mostrato, nella fascia 50-69 anni, un aumento nel periodo antecedente la diffusione di programmi di screening, seguita da un picco di incidenza in concomitanza con l'avvio degli screening, e da una successiva riduzione⁴. Rispetto al periodo pre-screening, quindi, i tassi di incidenza si sono ridotti nelle Regioni del Nord e Centro, ma non nel Sud-Isole, dove hanno continuato a mostrare un lieve ma progressivo incremento. Di conseguenza, mentre nel 2003 l'incidenza nelle aree del Centro-Nord era più elevata di quasi un terzo rispetto al Sud-Isole in entrambi i sessi, nel 2014 tale differenza era pressoché scomparsa.

Un recente studio ha mostrato che la diffusione dello screening in una certa area e la conseguente rimozione dei principali precursori del CCR, gli adenomi avanzati, è associata alla riduzione di incidenza del CCR osservata a livello di popolazione⁵. Infatti, nelle Regioni italiane in cui era più elevato il tasso di adenomi avanzati diagnosticati e rimossi grazie allo screening, si è registrata negli anni una maggiore riduzione dei tassi di incidenza dei CCR rispetto alla situazione pre-screening.

I due studi osservazionali già citati hanno valutato anche l'impatto dello screening sull'incidenza del CCR. Lo studio di Firenze ha registrato un iniziale incremento delle diagnosi di CCR tra i partecipanti allo screening, seguito da una importante riduzione, con un effetto complessivo di riduzione di incidenza del 22% con un follow-up di 11 anni². Anche a Reggio Emilia, rispetto al periodo pre-screening, l'incidenza di CCR è inizialmente aumentata del 60%, per diminuire in ciascuno dei round di screening successivi al primo (-14%) e nei soggetti usciti dallo screening per sopraggiunti limiti di età (-41%)¹.

Infine, è fondamentale che la popolazione ripeta regolarmente lo screening ogni due anni e che si sottoponga alla colonscopia dopo un FIT positivo. In una coorte di 123.347 soggetti ripetutamente screenati (fino a 6 volte), è emerso che la ripetizione del FIT ogni due anni ha portato ad una riduzione drastica dei CCR già dal terzo FIT (rate ratio [RR] rispetto al primo FIT: 0.25, 95%CI 0.20, 0.32) e anche degli adenomi avanzati (RR al secondo FIT: 0.51, 95%CI 0.47, 0.56)⁶. Una recente analisi ha infine confrontato l'incidenza e la mortalità da CCR negli aderenti e non aderenti alla colonscopia di approfondimento (7). A 15 anni dal test di screening, l'incidenza cumulativa di CCR è stata di 48.1‰ (95%CI 45.6, 50.7) negli aderenti alla colonscopia e di 61.1‰ (95%CI 52.9, 70.6) nei non aderenti, mentre la mortalità cumulativa per CCR è stata di 9.3‰ (95%CI 7.1, 12.1) negli aderenti alla colonscopia e di 22.1‰ (95%CI 17.6, 27.8) nei non aderenti.

In Italia è inoltre adottato un protocollo di screening che prevede l'utilizzo della sigmoidoscopia una volta nella vita, con offerta di FIT per chi non aderisce. I risultati da trial di popolazione hanno dimostrato una riduzione del 35% dell'incidenza e del 40% della mortalità tra gli aderenti allo screening⁸.

In conclusione, a fronte di solide evidenze dell'enorme potenziale di impatto dei programmi di screening colorettalesulla salute della popolazione, appare chiaro che tale efficacia si esplica solo dove lo screening è implementato in maniera fortemente

organizzata e condizionatamente al raggiungimento di elevati livelli di adesione della popolazione non solo al test di primo livello, ma anche alla colonscopia di approfondimento. Tutti gli operatori del nostro sistema sanitario possono dare il loro contributo per aumentare l'adesione allo screening e per ridurre il più possibile il numero delle persone positive al FIT che rifiutano di fare la colonscopia.

BIBLIOGRAFIA

1. Giorgi Rossi P, Vicentini M, Sacchetti C, et al. Impact of Screening Program on Incidence of Colorectal Cancer: A Cohort Study in Italy. *Am J Gastroenterol* 2015;110(9):1359.
2. Ventura L, Mantellini P, Grazzini G, et al. The impact of immunochemical faecal occult blood testing on colorectal cancer incidence. *DigLivDis* 2014;46(1):82-6.
3. Zorzi M, Fedeli U, Schievano E, et al. Impact on colorectal cancer mortality of screening programmes based on the faecal immunochemical test. *Gut* 2015;64(5):784-90.
4. Zorzi M, Dal Maso L, Francisci S, et al. Trends of colorectal cancer incidence and mortality rates from 2003 to 2014 in Italy. *Tumori*. 2019;105(5):417-26.
5. Zorzi M, Zappa M; AIRTUM Working Group. Synthetic indicator of the impact of colorectal cancer screening programmes on incidence rates. *Gut* 2020;69(2):311-6.
6. Zorzi M, Mangone L, Anghinoni E, et al. Characteristics of the colorectal cancers diagnosed in the early 2000s in Italy. Figures from the IMPACT study on colorectal cancer screening. *EpidemiolPrev* 2015; 39(3) Suppl 1:108-14.
7. Zorzi M, Battagello J, Selby K, et al. Risk of colorectal cancer among non-compliers with colonoscopy after a positive fecal immunochemical test. *Gut*, 2020 [submitted].
8. Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, et al; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group The IARC Perspective on Colorectal Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2018 May 3;378(18):1734-1740.

Lo screening cervicale con test HPV: un protocollo basato sull'evidenza

Paola Armaroli, Pamela Giubilato, Guglielmo Ronco

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino, CPO Piemonte

L'analisi 'pooled'¹ dei dati individuali di quattro trial randomizzati e controllati (RCT) di grandi dimensioni, condotti in Italia², Paesi Bassi^{3,4}, Regno Unito⁵ e Svezia⁶, che confrontavano lo screening con test HPV versus lo screening con Pap-test ha dimostrato che lo screening con test HPV permette di ridurre del 60%-70% l'incidenza dei tumori invasivi del collo dell'utero, rispetto allo screening con Pap-test.¹ L'aumento della protezione interessa soprattutto le femmine a partire dall'età di 30 anni. L'incidenza cumulativa di cancro cervicale osservata 5,5 anni dopo un test HPV-negativo, è risultata molto inferiore (circa la metà) rispetto a quella osservata 3,5 anni dopo un risultato citologico negativo, indicando che lo screening con test HPV ogni 5 anni è molto più protettivo dello screening con Pap-test ogni 3 anni.

La stessa analisi non ha rilevato eterogeneità significativa tra gli studi riguardo all'efficacia relativa dello screening con test HPV rispetto allo screening basato sulla citologia, nonostante le differenze tra protocolli, in particolare riguardo alla gestione delle femmine HPV-positive (mediante triage citologico o invio diretto alla colposcopia) e i test primari di screening (test HPV da solo o in combinazione con la citologia). Il tasso di biopsie è raddoppiato nel braccio con screening basato sul test HPV rispetto al braccio basato sulla citologia nello studio italiano, in cui tutte le femmine HPV-positive sono state inviate direttamente in colposcopia², mentre non è aumentato negli studi che hanno utilizzato il triage con citologia³⁻⁶. Nel primo studio si è anche osservato un sostanziale incremento delle colposcopie che non hanno portato a identificare lesioni CIN2 o più gravi.^{7,8}

I risultati dei trial randomizzati e di una revisione sistematica della letteratura riguardo a efficacia ed effetti indesiderati, hanno costituito la base di un rapporto italiano di Health Technology Assessment (HTA)⁹. Tale rapporto ha dimostrato che lo screening basato sul test HPV è più efficace di quello basato sulla citologia, con un aumento minimo o nullo di effetti negativi (sovradiagnosi di lesioni CIN regressive, sovratrattamento) se si applicano protocolli appropriati. Questi includono: l'utilizzo del solo test HPV utilizzando test validati, triage citologico dei casi positivi al test (invio in colposcopia delle femmine con citologia ASCUS+; ripetizione del test HPV ad un anno per femmine con citologia negativa con invio in colposcopia di chi è ancora HPV-positiva), inizio all'età di 30-35 anni, intervalli di 5 anni. Le raccomandazioni del rapporto HTA⁹ sono state recepite nel 2013 dal Ministero della Salute¹⁰, che ha dato indicazione alle Regioni di convertire i programmi di screening da Pap-test a test HPV e ha fornito linee guida per la sua applicazione, in accordo con le Linee Guida europee per l'assicurazione di qualità nello screening del tumore della cervice uterina¹¹.

Il monitoraggio della conversione da Pap-test a test HPV e degli indicatori di processo

La prima survey sull'attività di screening con HPV test, condotta nel contesto della survey annuale ONS per valutare i livelli di implementazione dei programmi organizzati di screening in Italia e per il monitoraggio degli indicatori di processo, riguardava l'attività del 2012, anno in cui 19 programmi pilota organizzati, afferenti a 10 Regioni hanno invitato allo screening basato sul test HPV 311.856 donne (8,0% di tutte le donne invitate allo screening cervicale nel 2012 in Italia). Il numero dei programmi attivi è salito progressivamente: nel 2018, 65 programmi hanno invitato al test HPV circa 1.500.000 donne (38% di tutte quelle invitate allo screening). In 10 Regioni, tutti i programmi hanno utilizzato il test HPV. La conversione è stata realizzata in modo differente nelle macroaree geografiche: nel Nord la proporzione di donne invitate al test HPV è salita dal 9,3% nel 2012 al 57,3% nel 2018; al Sud, è rimasta stabile (dal 9,2% all'11,2%); al Centro è aumentata dal 4,0% al 41,5%. L'adesione delle invitate al test HPV (48,3% nel 2018) si è stabilmente mantenuta superiore a quella generale all'invito allo screening (39,6% nel 2018).

I dati sugli indicatori per l'intero episodio di screening per le donne invitate nel triennio 2015-2017 sono riportati nella Tabella 19.

Le donne con test HPV positivo e citologia negativa, invitate a ripetere un test HPV dopo un anno, hanno aderito nell'81% dei casi. La proporzione complessiva di donne inviate in colposcopia (invio immediato seguito da invio dopo ripetizione del test HPV) è stata stabilmente del 4% circa nell'intero periodo, con livelli di adesione intorno al 90%. Si osserva una lieve riduzione del valore predittivo positivo (dal 14,7% al 12,9%). Il tasso di identificazione di lesioni con istologia CIN2+ si attesta intorno al 5%.

Le conoscenze sullo screening con HPV sono tuttora in rapida evoluzione. Vista la recente attivazione dei programmi nelle diverse Regioni, non sono ancora disponibili a livello nazionale dati routinari relativi a round di screening successivi al primo, che, insieme ad altri, forniranno elementi utili per la valutazione dell'impatto dell'introduzione del test HPV come test primario di screening.

	2015	2016	2017
Numero di programmi attivi con HPV	49	59	58
Donne invitate	653.668	889.243	1.235.712
Proporzione di donne che hanno aderito all'invito	50,2%	52,1%	49,2%
Donne screenate*	324.201	458.413	614.978
Donne con test HPV+*	6,7%	6,9%	7,2%
Donne invitate a ripetere il test ad 1 anno*	10.658	21.319	29.392
Adesione alla ripetizione*	79,2%	82,3%	81,4%
Tasso di invio in colposcopia*	3,6%	4,2%	4,2%
Tasso di adesione all'invio in colposcopia*	88,4%	91,7%	90,8%
Numero di lesioni individuate con test*	1.490	2.176	2.982
Lesioni con istologia CIN2+ individuate ogni 1.000 donne che hanno fatto lo screening	5,3	4,8	4,9
Valore Predittivo Positivo*	14,7%	13,1%	12,9%

TABELLA 19. Programmi attivi con HPV test come test primario di screening: dati per coorti di invito

*non tutti i programmi hanno fornito il dato completo

BIBLIOGRAFIA

- Ronco G, Dillner J, Elfstrom KM, et al., Efficacy of HPV based screening for prevention of invasive cervical cancer: follow-up of four European randomised controlled trials, *Lancet* 2014;383:524-532
- Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al, and the New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 249-57
- Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet* 2007; 370: 1764-72.
- Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 78-88.
- Kitchener HC, Almonte M, Thomson C, et al. HPV testing in combination with liquid-based cytology in primary cervical screening (ARTISTIC): a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 672-82.
- Naucler P, Ryd W, Tornberg S, et al. Human papillomavirus and Papanicolaou tests to screen for cervical cancer. *N Engl J Med* 2007; 357: 1589-97.
- Ronco G, Giorgi Rossi P, Carozzi F et al. Results at recruitment from a randomised controlled trial comparing human papillomavirus testing alone with conventional cytology as a primary cervical cancer screening test. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(7):492-501.
- Ronco G, Segnan N, Giorgi Rossi P et al. Human Papillomavirus testing and liquid-based cytology: results at recruitment from the New Technologies for Cervical Cancer randomized controlled trial. *J Natl Cancer Inst* 2006a;98(11):765-74
- Ronco G, Biggeri A, Confortini M et al. HPV DNA based primary screening for cervical cancer precursors. *Epidemiol Prev* 2012;3- 4(Suppl 1):e1-72.
- Ministero della salute. Piano nazionale della prevenzione 2010- 2012. Azione centrale prioritaria concernente la definizione di documenti tecnici di sintesi delle evidenze scientifiche a supporto della programmazione, monitoraggio e valutazione degli interventi di prevenzione oncologica nella popolazione a rischio. Documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero. [www.osservatorionazionalecreening.it/sites/default/files/allegati/Screening.pdf]
- Anttila A, Arbyn A, De Vuyst H, Dillner J, Dillner L, Franceschi S, Patnick J, Ronco G, Segnan N, Suonio E, Törnberg S & von Karsa L [eds.]. European guidelines for quality assurance in cervical cancer screening. Second edition, Supplements. Office for Official Publications of the European Union, Luxembourg, 2015

4.4 Tumori ereditari della mammella BRCA mutati. I dati della Regione Piemonte

Barbara Pasini¹, Anna Sapino^{1,2}

¹. Dipartimento di Scienze Mediche – Università di Torino, Torino

². Istituto per la Ricerca sul Cancro di Candiolo, FPO-IRCCS, Candiolo (TO)

Il tumore della mammella è una malattia per la quale sono noti numerosi fattori di rischio. La familiarità è stata considerata fin dagli anni '80 tra i principali fattori di rischio, soprattutto all'aumentare del numero delle parenti affette e al decrescere dell'età alla diagnosi¹. Negli anni '90, lo studio di nuclei famigliari con numerosi casi di tumore della mammella giovanile e pre-menopausale ha indotto ad ipotizzare l'esistenza di uno o più geni di predisposizione in grado di conferire, se mutati, un aumento significativo del rischio. L'ipotesi che il tumore della mammella rappresentasse la manifestazione di una classica malattia ereditaria mendeliana ha consentito l'identificazione, nel 1994 e nel 1995, dei due principali geni di suscettibilità denominati BRCA1 (BREast CAncer 1) e BRCA2^{2,3}. La scoperta che le proteine codificate dai geni BRCA fanno

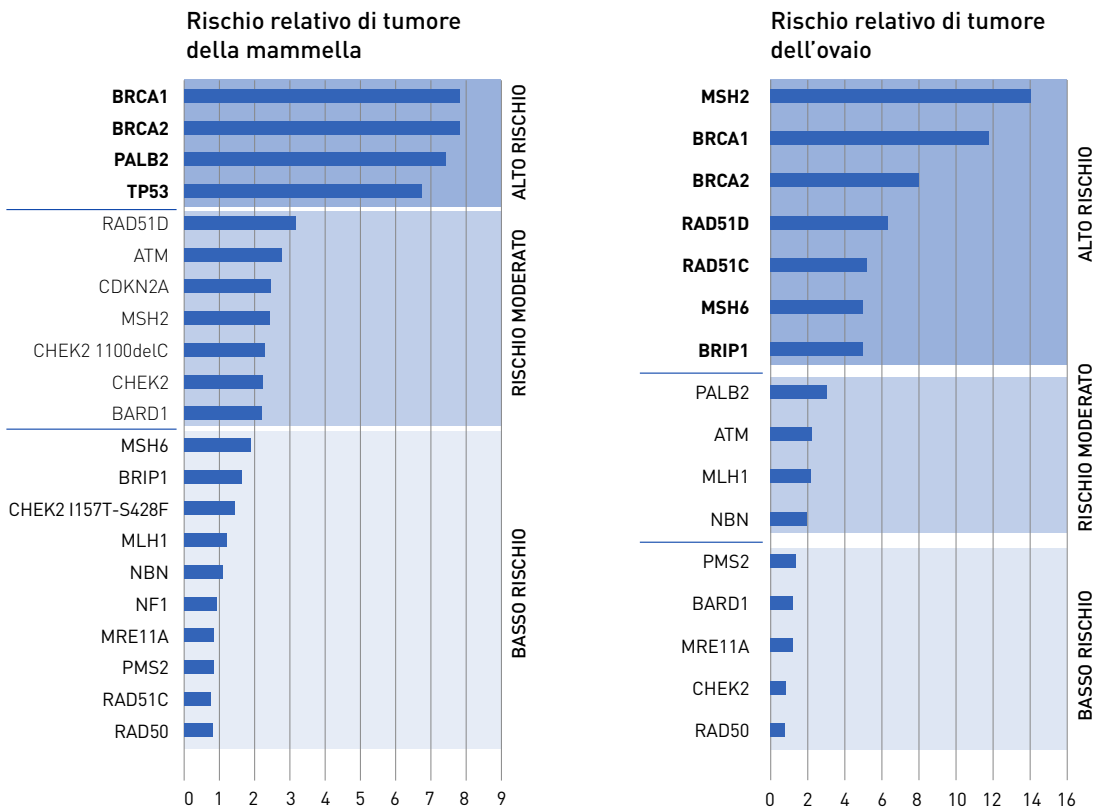


FIGURA 13. Rischi relativi di tumore della mammella e dell'ovaio causati da mutazioni in geni noti di predisposizione allo sviluppo di tumori

parte di complessi enzimatici coinvolti nel riparo delle rotture del DNA, attraverso il meccanismo libero da errori della ricombinazione omologa, ha dato avvio alla ricerca sistematica di mutazioni germinali in classi di geni con funzione simile, consentendo di identificare ulteriori geni di suscettibilità allo sviluppo dei tumori della mammella e dell'ovaio, seppure responsabili di una percentuale inferiore di casi, sia familiari che sporadici. Allo stato attuale delle conoscenze, accanto ai geni BRCA1-BRCA2 e a pochi altri geni cosiddetti ad "alto rischio" (rischio oncologico relativo superiore a 4-5 volte rispetto alla popolazione generale) sono noti numerosi geni a "rischio moderato" (rischio oncologico relativo tra 2 e 4)^{4,5} (Figura 13) nonché un numero sempre crescente di varianti genetiche polimorfiche i cui alleli sfavorevoli conferiscono singolarmente aumenti modesti del rischio⁶.

A 25 anni di distanza dalla dimostrazione dell'esistenza dei tumori ereditari della mammella, la componente genetica del rischio di sviluppare questa neoplasia appare quanto mai complessa. Tale componente lascia presagire un futuro nel quale il percorso diagnostico consisterà nella determinazione di "profili genetici di rischio", piuttosto che nella semplice analisi di due o pochi geni maggiori di suscettibilità.

La Regione Piemonte ha attivato un programma regionale per l'identificazione dei nuclei famigliari con predisposizione ereditaria allo sviluppo di tumori dai primi anni 2000, e l'identificazione dei tumori ereditari della mammella rappresenta il 75% di attività in termini di *counseling* genetico o specialistico e di analisi di laboratorio. Dall'attivazione del programma, il numero di test genetici eseguiti per la ricerca di mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 ha visto un costante incremento nel tempo (Figura 14), soprattutto a partire dall'anno 2016 con l'introduzione dei farmaci PARP-inibitori nella terapia, dapprima del tumore ovarico sieroso di alto grado e, a seguire, del tumore mammario triplo-negativo metastatico.

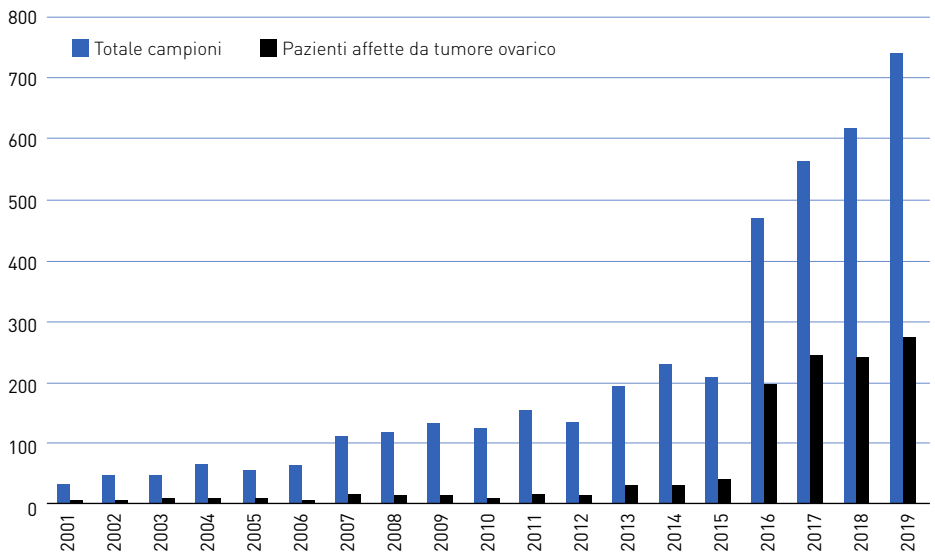


FIGURA 14. Campioni per analisi completa dei geni BRCA1-BRCA2 inviati al Centro Regionale del Piemonte di Riferimento per la Genetica medica dai primi anni 2000 al 31.12.2019

Per l'identificazione delle donne ad alto rischio genetico, la Regione Piemonte ha scelto la strategia del cosiddetto "test a cascata", ovvero l'offerta capillare del test per la ricerca di mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2 nei casi incidenti di tumore della mammella e dell'ovaio eleggibili al test cui segue, nei nuclei familiari positivi per mutazione, l'offerta del test a tutti i parenti a rischio di averla ereditata. A differenza del "test al bisogno" diretto alle donne sane con familiarità, l'approccio del "test a cascata" consente:

- la diagnosi della malattia genetica (test dei geni BRCA e, se negativo, l'eventuale analisi di un pannello multi-gene comprendente altri geni associati a rischio medio-alto)
- la scelta del piano terapeutico più appropriato per la cura del tumore in atto
- lo screening dei familiari a rischio
- l'utilizzo razionale delle risorse a fronte del numero limitato di mutazioni dei geni BRCA identificate nei nuclei familiari con sola ricorrenza di tumori della mammella^{7,8}.

I criteri di accesso al test genetico sono i seguenti:

a prescindere dalla familiarità:

- donne affette da tumore della mammella con diagnosi fino ai 35 anni compresi
- donne affette da tumore della mammella triplo-negativo con diagnosi fino a 60 anni compresi
- donne affette da tumore della mammella e dell'ovaio o da solo tumore annessiale di alto grado non mucinoso
- uomini affetti da neoplasia della mammella a qualsiasi età

Per i casi che non rientrano tra i precedenti, l'accesso al test dipende dalla *familiarità* ovvero:

- almeno due parenti di primo grado* affette da neoplasia della mammella femminile con diagnosi fino a 50 anni compresi, neoplasia bilaterale della mammella, neoplasia della mammella maschile, neoplasia ovarica
- almeno tre parenti di primo grado* affette da neoplasia della mammella femminile a qualsiasi età

Contrariamente all'opinione corrente, la probabilità di identificare una mutazione dei geni BRCA dipende non tanto dalla familiarità per tumori della mammella, quanto piuttosto dal tipo di neoplasia (triplo-negativa o meno), dall'età alla diagnosi e dalla presenza in famiglia di tumori dell'ovaio: le tabelle 20-22 riportano, in linea con la letteratura, i dati mutazionali in base alle caratteristiche suddette.

Anche nei soggetti di sesso maschile affetti da neoplasia della mammella la probabilità di mutazione dei geni BRCA1-2 è piuttosto modesta (Tabella 21).

*qualora la familiarità riguardi il ramo paterno, le zie e la nonna rientrano tra i criteri di cui sopra pur essendo formalmente parenti di secondo grado.

Età alla diagnosi del tumore della mammella femminile e familiarità	N° casi	N° mutazioni BRCA1-2	%	ER-neg HER2-neg	N° mutazioni BRCA1-2	%
Donne con tumore della mammella con diagnosi < 35 anni	525	94	18%	34	8	24
familiarità negativa	216	15	7%	18	3	17
familiarità positiva per tumore della mammella	271	57	21%	11	2	18
familiarità positiva per tumore dell'ovaio	38	22	58%	5	3	60
Donne con tumore della mammella con diagnosi > 35 anni e familiarità positiva per tumore della mammella	1.412	149	11%	105	24	23
2 parenti di primo grado affette < 50 anni	182	17	9%	20	5	25
3 o più parenti di primo grado affette > 50 anni	137	3	2%			
3 o più parenti di primo grado affette con almeno 1 caso < 50 anni	687	57	8%	31	7	23
3 o più parenti di primo grado affette con almeno 1 caso < 35 anni	27	4	15%			
3 o più parenti di primo grado affette con almeno 1 caso < 35 anni e < 50 anni	114	26	23%	5	3	60
Donne con tumore della mammella con diagnosi > 35 anni e familiarità positiva per tumore dell'ovaio	238	87	37%	20	15	75

TABELLA 20. Donne affette da neoplasia della mammella sottoposte ad analisi dei geni BRCA1-BRCA2 in Regione Piemonte e percentuale di mutazioni identificate in relazione all'età alla diagnosi e alla familiarità

Tumore della mammella maschile e familiarità	N° casi	N° mutazioni BRCA1-2	%
Uomini con tumore della mammella a qualsiasi età	144	18	13
Familiarità negativa	70	7	10
Familiarità positiva per tumore della mammella	74	11	15

TABELLA 21. Uomini affetti da neoplasia della mammella sottoposti ad analisi dei geni BRCA1-BRCA2 in Regione Piemonte e percentuale di mutazioni identificate in relazione alla familiarità

La maggiore probabilità di mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 si osserva in caso di tumore ovarico, con questo intendendo la neoplasia epiteliale di alto grado non mucinosa ad origine annessiale o peritoneale.

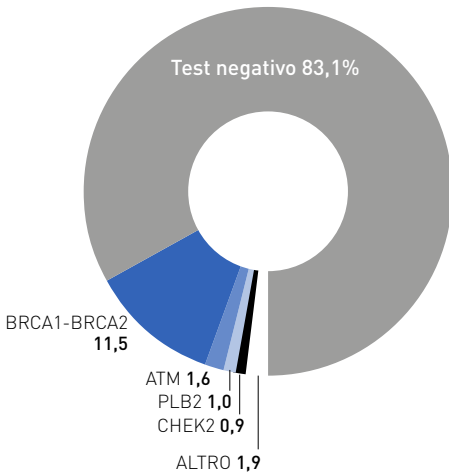
Tumore ovarico/tubarico/peritoneale di alto grado e familiarità	N° casi	N° mutazioni BRCA1-2	%
Donne affette da tumore dell'ovaio	983	173	18
Familiarità negativa	557	54	10
Familiarità positiva per tumore della mammella	296	59	20
Familiarità positiva per tumore dell'ovaio	137	61	45
Donne affette da tumore della mammella e dell'ovaio	170	84	49
Familiarità negativa	61	20	33
Familiarità positiva per tumore della mammella	71	35	49
Familiarità positiva per tumore dell'ovaio	38	29	76

TABELLA 22. Donne affette da neoplasia dell'ovaio o da neoplasie della mammella e dell'ovaio sottoposte ad analisi dei geni BRCA1-BRCA2 in Regione Piemonte e percentuale di mutazioni identificate in relazione alla malattia e alla familiarità

Lo spettro mutazionale dei geni BRCA1-BRCA2 nella popolazione piemontese è estremamente ampio e senza mutazioni ricorrenti: da un punto di vista tecnico è quindi fondamentale l'analisi completa e contemporanea della Regione codificante di entrambi i geni con sequenza di nuova generazione per la ricerca di mutazioni puntiformi integrata dall'analisi per la ricerca di delezioni/duplicazioni di singoli o multipli esoni.

Al fine di determinare la frequenza delle mutazioni in altri geni di predisposizione allo sviluppo del tumore della mammella e dell'ovaio, 1.365 donne affette da tumore della mammella (705) o dell'ovaio (660) sono state sottoposte ad analisi genetica con pannello multi-gene comprendente oltre a BRCA1-BRCA2 altri 13 geni di suscettibilità allo sviluppo di tumori: come atteso, le mutazioni dei geni BRCA sono risultate a maggior prevalenza (11% e 18% dei casi) rispetto a quelle dei geni a rischio moderato (5%): nel tumore della mammella le mutazioni relativamente meno rare interessano i geni ATM, PALB2 e CHEK2 mentre nel tumore ovarico quelle dei geni RAD51C, RAD51D e BRIP1 (Figura 15).

Analisi con pannello multi-gene in donne affette da tumore alla mammella



Analisi con pannello multi-gene in donne affette da tumore dell'ovaio

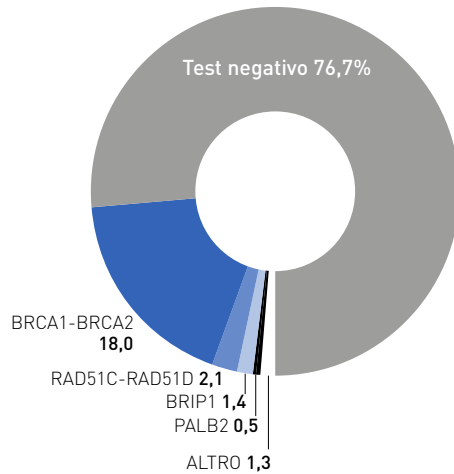


FIGURA 15. Risultati dell'analisi eseguita con pannello multi-gene in 1.365 casi di tumore della mammella o dell'ovaio. Sono state identificate mutazioni (varianti patogenetiche) complessivamente nel 16,9% (mammella) e 23,3% (ovaio) dei casi con maggiore prevalenza a carico dei geni BRCA1-BRCA2

BIBLIOGRAFIA

- Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997;71:800-809
- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, Liu Q, Cochran C, Bennett LM, Ding W, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266:66-71
- Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, Collins N, Gregory S, Gumbs C, Micklem G. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378:789-792
- Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, Hallberg E, Moore R, Thomas A, Lilyquist J, Feng B, McFarland R, Pesaran T, Huether R, LaDuca H, Chao EC, Goldgar DE, Dolinsky JS. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. *JAMA Oncol*. 2017 Sep 1;3(9):1190-1196
- Lilyquist J, LaDuca H, Polley E, Davis BT, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Dolinsky JS, Couch FJ, Goldgar DE. Frequency of mutations in a large series of clinically ascertained ovarian cancer cases tested on multi-gene panels compared to reference controls. *Gynecol Oncol*. 2017 Nov;147(2):375-380
- Lilyquist J, Ruddy KJ, Vachon CM, Couch FJ. Common Genetic Variation and Breast Cancer Risk-Past, Present, and Future. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018 Apr;27(4):380-394
- Kast K, Rhiem K, Wappenschmidt B, Hahnen E, Hauke J, Bluemcke B, Zarghooni V, Herold N, Ditsch N, Kiechle M, Braun M, Fischer C, Dikow N, Schott S, Rahner N, Niederacher D, Fehm T, Gehrig A, Mueller-Reible C, Arnold N, Maass N, Borck G, de Gregorio N, Scholz C, Auber B, Varon-Manteeva R, Speiser D, Horvath J, Lichey N, Wimberger P, Stark S, Faust U, Weber BH, Emons G, Zachariae S, Meindt A, Schmutzler RK, Engel C; German Consortium for Hereditary Breast and Ovarian Cancer (GC-HBOC). Prevalence of BRCA1/2 germline mutations in 21.401 families with breast and ovarian cancer. *J Med Genet*. 2016 Jul;53(7):465-71
- Buyss SS, Sandbach JF, Gammon A, Patel G, Kidd J, Brown KL, Sharma L, Saam J, Lancaster J, Daly MB. A study of over 35.000 women with breast cancer tested with a 25-gene panel of hereditary cancer genes. *Cancer*. 2017 May 15;123(10):1721-1730

4.5 Sovradiagnosi del tumore della prostata

Marco Zappa¹, Marcello Tucci²

¹ SC Epidemiologia Clinica e supporto al governo clinico
Istituto per lo Studio la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze

² SC Oncologia, Ospedale Cardinal Massaia – Asti

Cosa è e cosa comporta la sovradiagnosi

Per “sovradiagnosi”, in una attività di screening oncologico (ma vale per qualsiasi attività di diagnosi precoce), si intende la “diagnosi di una lesione tumorale che, seppur confermata istologicamente, non sarebbe arrivata, in assenza di screening, all’attenzione del medico clinico nel corso della vita della persona”.

È bene subito precisare che i casi sovradiagnosticati non hanno niente a che vedere con i casi oncologici falsi positivi: i falsi positivi sono situazioni che, in una certa fase del processo diagnostico, vengono erroneamente classificate come tumori. Al contrario, i casi oncologici sovradiagnosticati sono effettivamente tumori. Un’altra differenza sta nel fatto che i casi falsi positivi si possono individuare singolarmente mentre ciò non è possibile per i casi sovradiagnosticati che rimangono sostanzialmente indistinguibili dagli altri tumori. Infatti noi possiamo misurare i casi sovradiagnosticati a livello di popolazione, mentre non possiamo riconoscere il caso sovradiagnosticato a livello del singolo individuo.

La sovradiagnosi dipende da 2 fattori:

1. la storia naturale della neoplasia (scarsa o nessuna capacità di progredire di certe lesioni tumorali);
2. la presenza di altri rischi (competitivi) di morte (tale che il soggetto morirà per un’altra causa prima che il tumore possa dare segni clinici di sé). La sovradiagnosi è dunque più frequente nei soggetti anziani e rappresenta un problema decisivo nel bilancio fra costi e benefici di un programma di screening, sia dal punto di vista della società, che dal punto di vista individuale. La sovradiagnosi è di particolare importanza perché nella maggior parte dei casi conduce ad un trattamento e, di conseguenza, agli effetti collaterali negativi che ne possono conseguire. Tanto più sono gravosi gli effetti collaterali tanto più è importante limitare la sovradiagnosi sebbene, da un punto di vista pratico, definire se esiste o meno un rischio di sovradiagnosi è complesso. Ogni anticipazione diagnostica provoca, nella sua fase iniziale, un aumento di incidenza di casi, un aumento di per sé non coincidente con la sovradiagnosi se esso viene seguito da una riduzione dell’incidenza. Al contrario, si è in presenza di sovradiagnosi se anche dopo lungo tempo rimane un eccesso di casi nel gruppo in studio.

Il problema della possibile sovradiagnosi conseguente al test di screening deve (e al giorno d’oggi ancora non lo è) essere comunicato in forma esplicita al soggetto che si sottopone al test di screening affinché possa operare una scelta consapevole.

Esiste sovradiagnosi nella diagnosi precoce del tumore della prostata?

La risposta è senza dubbio sì. Il problema della sovradiagnosi si è posto all'attenzione in seguito all'utilizzo dell'Antigene Prostatico Specifico (PSA) come test di diagnosi precoce agli inizi degli anni ottanta.

La Figura 16 riporta i tassi di incidenza del tumore della prostata negli USA fra il 1975 e il 2014 (la figura è tratta dal network dei Registri Tumori Americani – SEER).¹ Come si può facilmente notare, si è verificato un fenomeno che prima di allora non era mai stato evidenziato nell'epidemiologia oncologica di grandi popolazioni. I tassi di incidenza nel giro di 7-8 anni sono incrementati del 250%. Successivamente, in maniera più lenta, sono diminuiti fino a ritornare nel 2014 a livello pre-utilizzo del PSA. Sulle cause di questa diminuzione torneremo più avanti. Che si tratti di sovradiagnosi è dimostrato anche dal dato riportato nella stessa Figura 16 dell'aumento della sopravvivenza relativa a 5 anni che cresce al passare del tempo ed arriva per la coorte che si è ammalata nel 2009 addirittura al 99,3%.

Un tale miglioramento non può essere spiegato esclusivamente dall'evoluzione degli approcci terapeutici. La persona oggetto di sovra-diagnosi di tumore della prostata, ovviamente non morirà per tale malattia neoplastica e questo fa crescere artificialmente il valore della sopravvivenza.

Qual è l'entità della sovradiagnosi nel tumore della prostata?

Come detto in precedenza, il numero dei cancro sovradiagnosticati si può stimare solo a livello di popolazione. La sovradiagnosi si può stimare calcolando l'incidenza cumulativa di tumori prostatici in un gruppo a cui è stato offerto lo screening con PSA rispetto a un gruppo a cui non è stato offerto. La situazione migliore è dunque quella del trial clinico randomizzato. Come è noto lo studio che ha dimostrato l'efficacia dello

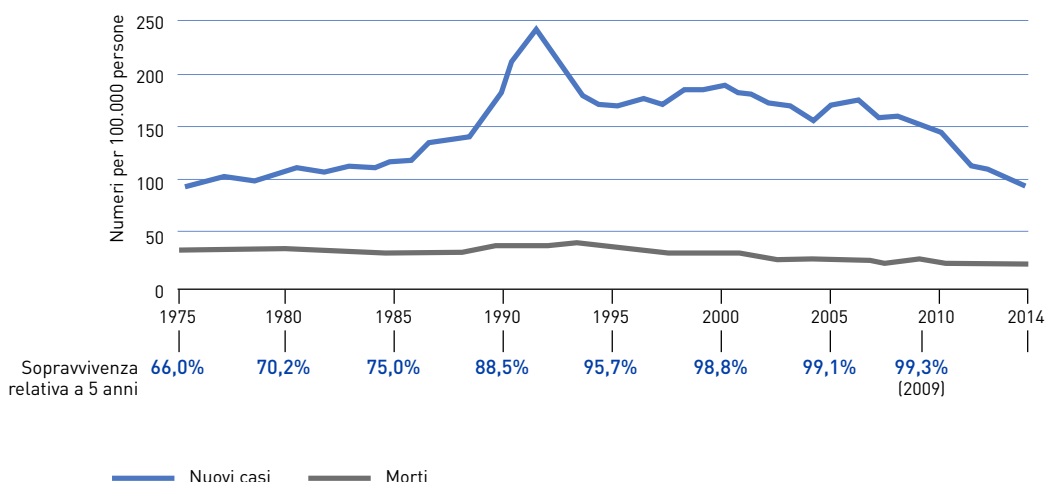


FIGURA 16. Tassi di incidenza del tumore della prostata in USA 1975-2014. Nuovi casi, morti e sopravvivenza relativa a 5 anni Fonte: <https://seer.cancer.gov/>

Durata del follow up medio	% in eccesso di tumori della prostata nel gruppo attivo	Numero di cancri sovradiagnosticati per salvare una vita
9 anni	+ 91%	48
11 anni	+ 66%	37
13 anni	+ 57%	26
16 anni	+ 41%	18

TABELLA 23. Eccesso di tumori della prostata fra il gruppo attivo e il gruppo di controllo nel trial ERSPC a diversi intervalli di aggiornamento²

screening mediante PSA nel ridurre la mortalità per cancro prostatico è stato l'ERSPC², un gigantesco trial che dura da oltre 15 anni e che ha coinvolto più di 200.000 mila uomini in 7 Paesi Europei (per l'Italia ha partecipato l'ISPRO di Firenze). A oggi sono stati pubblicati 4 aggiornamenti generali del trial e la Tabella 23 riporta la quota in eccesso di cancri fra il braccio attivo (a cui è stata offerto attivamente il test PSA ogni 4 anni) e il braccio di controllo con approccio standard. Inoltre, viene riportato il numero di cancri sovradiagnosticati per ogni morte per carcinoma prostatico evitata. Come si può notare, la percentuale di casi sovradiagnosticati diminuisce al passare del tempo e contemporaneamente migliora il rapporto fra effetti negativi (casi sovradiagnosticati) e benefici (morti per cancro prostatico evitate). Nel valutare questi dati, bisogna considerare che anche il gruppo di controllo ha avuto nel tempo una contaminazione crescente (PSA spontanei effettuati). Il che fa diminuire, in parte, l'entità della sovradiagnosi ma al tempo stesso fa diminuire l'impatto dello screening in termini di riduzione di mortalità.

Come si può vedere l'impatto dello screening tende a migliorare con il passare del tempo ma comunque rimane elevato. È sostanzialmente per questa ragione che al momento attuale nessuna agenzia europea raccomanda lo screening attivo tramite PSA per il tumore della prostata.

Si può evitare la sovradiagnosi del tumore della prostata?

Come riportato nella Figura 16, in anni recenti negli Usa l'incidenza del carcinoma prostatico si è ridotta fino a tornare ai tempi pre-PSA. Questa diminuzione è stata messa in relazione con le raccomandazioni della US Preventive Task Force USPTF che nel 2012 ha dato una raccomandazione contro l'utilizzo del PSA, raccomandazione che si è modificata nel 2017 dove è stata cambiata in C (non è chiaro se i benefici superano i danni). In tempi molto recenti (ma è improbabile che ancora si possano vedere significativi cambiamenti) un ruolo nella diminuzione dell'incidenza lo ha avuto l'utilizzo della risonanza multiparametrica come test di triage dopo riscontro di un PSA elevato. Questo protocollo probabilmente riesce ad evitare la diagnosi di alcuni tumori prostatici con Gleason score 3+3, dunque con limitata capacità aggressiva e assenza di attitudine a metastatizzare. È allo studio la ricerca di biomarcatori capaci di far individuare prima della biopsia prostatica i tumori con caratteristiche biologiche di indolenza.

La sovradiagnosi tende ad aumentare col crescere dell'età in cui viene eseguito il

PSA e contemporaneamente aumentano gli effetti collaterali dei trattamenti impiegati. Ridurre drasticamente l'uso del PSA sopra i 70 anni potrebbe contribuire in maniera significativa alla riduzione del fenomeno della sovradiagnosi.

Un'altra modalità per affrontare il problema è quella di tentare di disallineare la sovradiagnosi con il sovratrattamento. Le politiche di “*watchful waiting*” e i protocolli di sorveglianza attiva vanno in questa direzione.

BIBLIOGRAFIA

1. <https://seer.cancer.gov/>

2. Hugosson J, Roobol MJ, Månsson M, et al. ERSPC investigators. A 16-yr Follow-up of the European Randomized study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol.* 2019 Jul;76(1):43-51.

4.6 Sovradiagnosi dei tumori della tiroide

Luigino Dal Maso¹ e Salvatore Vaccarella²

¹SOC Epidemiologia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico (CRO), IRCCS, Aviano

²Section of Cancer Surveillance, International Agency for Research on Cancer, Lyon 69372, France

Gli screening organizzati si sono dimostrati efficaci nel ridurre la mortalità dei tumori della mammella, della cervice e del colon-retto. Per gli ultimi due tipi di tumore, inoltre, la rimozione delle lesioni pre-neoplastiche o di forme tumorali iniziali ne riduce anche l'incidenza.

La percezione che “fare di più” sia comunque meglio non è, tuttavia, sempre supportata da solide evidenze scientifiche^{1,2}. Le recenti procedure diagnostiche e terapeutiche, sviluppatasi grazie alle innovazioni tecnologiche, hanno spesso apportato benefici limitati, se non nulli, in termini di riduzione della mortalità e di migliore qualità della vita. Viceversa, a volte, possono provocare seri danni agli individui e un dispendio di risorse che potrebbero essere meglio indirizzate ad altre attività socio-sanitarie. In questo senso, uno degli esempi più significativi è rappresentato dal forte aumento delle diagnosi di tumori della tiroide negli ultimi anni in Italia³ e nel mondo⁴. Un aumento riconducibile, in larga parte, agli effetti della “sovradiagnosi”.

Come visto in precedenza, la sovradiagnosi consiste nella diagnosi di un tumore che, anche se non scoperto, non avrebbe causato effetti negativi sulla salute nel corso della vita di una persona, né sintomi, né tantomeno il decesso. La Figura 17 mostra in modo schematico come alcuni tumori non raggiungano mai la fase clinica durante l'arco di vita di un individuo (quelli che restano sempre all'interno dell'area grigia).

Per quanto riguarda i tumori della tiroide, sono tre le **condizioni** principali che possono condurre alla sovradiagnosi:

1. L'esistenza di **noduli indolenti** (che non provocheranno sintomi clinici); ci sono forti evidenze che i noduli tiroidei siano abbastanza comuni nella popolazione generale. Infatti, studi autoptici hanno dimostrato la presenza di noduli papillari di piccola taglia in circa il 10-15% di persone decedute per cause diverse da patologie tiroidee;

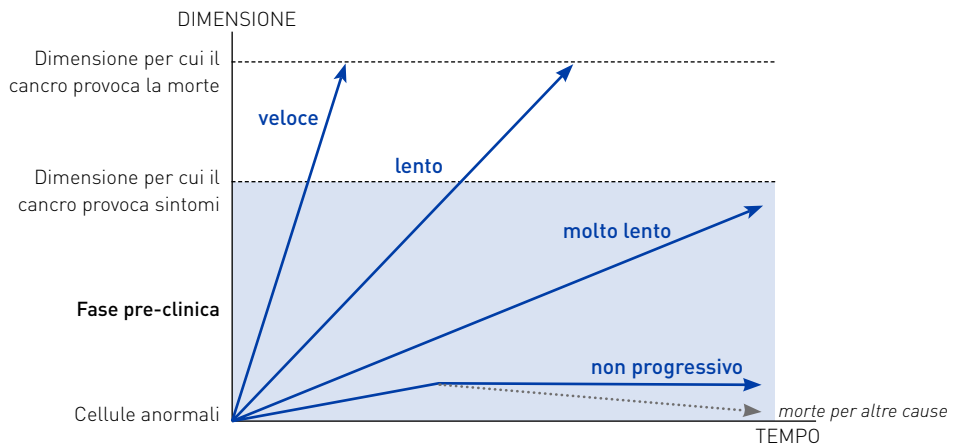


FIGURA 17. Lo screening dei tumori può essere più utile nel rilevare tumori a progressione lenta; può anche causare sovradignosi se vengono identificati tumori molto lenti o non progressivi che non avrebbero mai provocato danni alla salute

Fonte: Modificata da Welch et al 2013⁵

2. La disponibilità di **tecniche diagnostiche** per immagini che permettono di identificare piccoli noduli asintomatici che non sarebbero individuabili con la semplice palpazione;
3. L'aumento nel tempo della **sorveglianza** e dell'attenzione diagnostica.

Incidenza e mortalità dei tumori della tiroide

I tumori della tiroide erano considerati una patologia rara fino agli anni '80 del secolo scorso. In parecchi Paesi, la loro incidenza è cresciuta molto rapidamente negli ultimi decenni, tanto che sono diventati tra i tumori più comuni, particolarmente nelle femmine in età riproduttiva. L'aumento ha interessato quasi esclusivamente i tumori della tiroide di tipo papillare (la forma con una prognosi molto buona)^{3,6} e di taglia molto piccola.

Studi pubblicati quest'anno hanno mostrato l'evoluzione dell'incidenza⁷ di questi tumori in alcuni Paesi, inclusa l'Italia, e della corrispondente mortalità⁸. L'Italia è uno dei Paesi che ha registrato un maggiore aumento nel mondo, con un'incidenza nelle femmine aumentata da circa 10 casi a quasi 30 casi per 100.000 nel periodo 1990-2012 (in Italia, tuttavia, l'aumento data dalla fine degli anni '80). Al contrario dell'incidenza, la mortalità per tumori della tiroide è rimasta stabile o è leggermente diminuita, sia in Italia che nella maggior parte dei Paesi, assestandosi a livelli molto bassi (attorno ai 0,5 morti per 100.000 abitanti) e simili nei due sessi³.

In molti Paesi, l'aumento dell'incidenza dei tumori tiroidei ha seguito la diffusione di strumenti diagnostici molto sensibili, quali ad esempio l'ecografia, la risonanza magnetica e la tomografia computerizzata. La scoperta casuale di piccoli carcinomi che prima non sarebbero stati identificati ha probabilmente innescato un circolo vizioso, favorendo l'ulteriore aumento di controlli ecografici che, via via, identificavano sempre più tumori asintomatici.

Variabilità geografica

È interessante notare la notevole variabilità nei tassi di incidenza e nei trend temporali tra Paesi, anche vicini, e tra Regioni o aree dello stesso Paese⁹. Questa forte variabilità geografica suggerisce un impatto importante delle pratiche locali di sorveglianza e di screening dei tumori della tiroide. Al contrario, rende poco probabile – a livello di popolazione – un aumento all'esposizione di “veri” fattori di rischio (es., radiazioni, obesità o altri fattori ignoti).

Cambiamento della curva età-specifica di incidenza

Fino agli anni '80, l'incidenza dei tumori della tiroide aumentava con l'età (con un andamento di tipo esponenziale¹⁰), come la maggior parte dei tumori e come registrato nei Paesi e Regioni per i quali i Registri Tumori hanno dati sufficientemente lunghi nel tempo. Questo “andamento storico” della curva età-specifica si può osservare ancora oggi in alcune zone meno ricche del mondo e meno toccate dall'epidemia di tumore della tiroide, ad esempio alcune aree in India¹¹.

Una caratteristica epidemiologica chiave, con la quale si è manifestato il recente aumento del numero di diagnosi dei tumori tiroidei, è il progressivo aumento dei casi diagnosticati intorno ai 50 anni di età. Questo ha portato un **cambiamento della curva di incidenza età-specifica**, che ha assunto una forma di U rovesciata, interessando progressivamente sempre più persone di mezza età. Il cambiamento della curva età-specifica osservato in Italia in diversi periodi è rappresentato dalle linee continue in Figura 18.

La progressiva distorsione della curva età-specifica, in concomitanza con l'aumento dei tassi, è una caratteristica epidemiologica peculiare della recente epidemia dei tumori della tiroide, sistematicamente osservata in quasi tutti i Paesi e le popolazioni studiate. La spiegazione più convincente di questa distorsione è ascrivibile ad una più

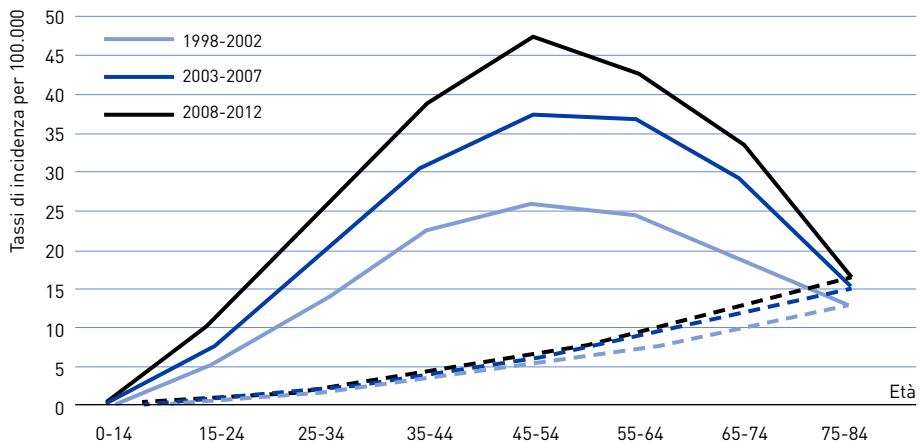


FIGURA 18. Incidenza età-specifica di tumore della tiroide nelle donne in Italia

intensa sorveglianza opportunistica della ghiandola tiroidea, particolarmente nelle femmine in età riproduttiva.

Come misurare la sovradiagnosi?

A livello di popolazione, una stima della sovradiagnosi può essere ottenuta confrontando le curve osservate con la curva età-specifica “storica” (cioè di tipo esponenziale). La differenza tra casi osservati (linee continue, a forma di U rovesciata in Figura 18) ed i corrispondenti casi attesi (linee tratteggiate, incremento esponenziale) fornisce una stima del numero di individui che possono essere stati sovradiagnosticati. I dati provenienti dai Registri Tumori di 26 Paesi in 4 continenti⁷ hanno consentito di stimare che più di 1 milione di persone (800.000 donne e 200.000 uomini) potrebbero essere state sovradiagnosticate con il tumore della tiroide nei 5 anni esaminati (2008-2012). In Italia, nello stesso periodo, il corrispondente numero è di circa 40.000 persone (31.000 donne e 9.000 uomini), una cifra che rappresenta circa l’80% del totale dei casi diagnosticati con questa patologia.

Conseguenze della sovradiagnosi: sovratrattamenti

Una sovradiagnosi ha come potenziale conseguenza negativa un “*trattamento non necessario*”. La maggior parte delle persone diagnosticate con un tumore della tiroide, incluse quelle sovradiagnosticate, subiscono la rimozione chirurgica di tutta la tiroide (tiroidectomia totale), mentre più raramente (10-20%) si ha l’asportazione parziale della ghiandola. In alcuni casi, dopo la tiroidectomia totale si può ricorrere anche alla radioterapia. Complicanze dovute all’intervento, anche severe, sono possibili in una piccola ma non trascurabile percentuale di pazienti: 1-6%, a seconda delle serie cliniche.

È importante ricordare che, una volta posta la diagnosi di “*cancro*” risulta molto difficile, sia per i medici che per i pazienti, adottare e accettare un approccio conservativo¹². Il paziente “sovradiagnosticato” presenta tipicamente la stessa attesa di vita di un individuo senza tumore¹³, ma raramente la stessa qualità di vita. Infatti, per l’importante ruolo della tiroide (p.es. produzione di ormoni che regolano tra l’altro, il metabolismo, la temperatura del corpo e la frequenza cardiaca), i pazienti tiroidectomizzati vanno incontro alla necessità di terapie ormonali sostitutive per il resto della vita.

A parte le conseguenze fisiche e psicologiche che ogni persona diagnosticata o sovradiagnosticata con un tumore della tiroide deve affrontare, ci sono anche conseguenze economiche per il sistema sanitario^{14,15}. Solamente un intervento di tiroidectomia costa al Sistema Sanitario Nazionale Italiano oltre 3.000 euro, senza contare i costi per la diagnosi, gli esami successivi e quelli “out-of-pocket” che dovrà sostenere il paziente.

La sovradiagnosi genera uno spreco di risorse che potrebbero e dovrebbero essere spese per prevenire o curare altre malattie, particolarmente in individui e gruppi sociali svantaggiati.

Cambiamenti recenti delle linee guida

Se da una parte, in ogni Paese esiste una frazione consistente di popolazione che è svantaggiata perché non può accedere ai servizi medici essenziali e agli screening di dimostrata efficacia, dall’altra ci sono persone che vengono danneggiate a causa della sovradiagnosi. Appare, quindi, necessaria una migliore regolazione degli interventi in

ambito sanitario, per far sì che (p.es. tramite cambiamenti delle linee guida, rimborsi) i benefici attesi di ogni intervento siano maggiori dei possibili danni.

Per quanto riguarda i tumori della tiroide, segnali positivi vengono dalle raccomandazioni italiane¹⁶ e dalle linee guida internazionali¹⁷⁻¹⁹ introdotte nell'ultimo quinquennio, le quali ormai sconsigliano lo screening nelle persone asintomatiche. Rimane quindi necessario continuare a monitorare i trend temporali di questi tumori ed il possibile impatto delle nuove linee guida.

BIBLIOGRAFIA

1. Scudellari M. The science myths that will not die. *Nature*. 2015 Dec 17;528(7582):322-5.
2. Srivastava S, Koay EJ, Borowsky AD, et al. Cancer Overdiagnosis: A Biological Challenge and Clinical Dilemma. *Nat Rev Cancer*. 2019;19 (6):349-358. doi: 10.1038/s41568-019-0142-8.
3. Dal Maso L, Panato C, Franceschi S, et al. The impact of overdiagnosis on thyroid cancer epidemic in Italy, 1998–2012. *Eur J Cancer* 2018; 94: 6-15.
4. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016; 375: 614-17.
5. Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. A cura di Amato L, Davoli M. (2013) Sovradiagnosi. Come gli sforzi per migliorare la salute possono renderci malati (Italiano). ISBN 9788849004700.
6. Locati L, Cavalieri S, Dal Maso L, et al. Rare thyroid malignancies in Europe: Data from the information network on rare cancers in Europe (RARECAREnet). *Oral Oncol*. 2020 May 23;108:104766. doi: 10.1016/j.oraloncology.2020.104766.
7. Li M, Dal Maso L, Vaccarella S. Global trends in thyroid cancer incidence and the impact of overdiagnosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; In press (PII: S2213-8587(20)30115-7).
8. Li M, Brito JP, Vaccarella S. Long term declines of thyroid cancer mortality: an international age-period-cohort analysis. *Thyroid* 2020; DOI:10.1089/thy.2019.0684.
9. Lortet-Tieulent J, Franceschi S, Dal Maso L, Vaccarella S. Thyroid cancer "epidemic" also occurs in low- and middle-income countries. *Int J Cancer*. 2019;144(9):2082-2087.
10. Armitage P, Doll R. The age distribution of cancer and a multistage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer*. 1954;8(1):1-12.
11. Panato C, Vaccarella S, Dal Maso L, et al. Thyroid Cancer Incidence in India Between 2006 and 2014 and Impact of Overdiagnosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105(8):dgaa192.
12. Jensen CB, Saucke MC, Francis DO, Voils CI, Pitt SC. From Overdiagnosis to Overtreatment of Low-Risk Thyroid Cancer: A Thematic Analysis of Attitudes and Beliefs of Endocrinologists, Surgeons, and Patients. *Thyroid*. 2020 May;30(5):696-703.
13. Dal Maso L, Tavilla A, Pacini F, et al. Survival of 86,690 patients with thyroid cancer: a population-based study in 29 European countries from EURO CARE-5. *Eur J Cancer* 2017;77: 140-52.
14. Furuya-Kanamori L, Sedrakyan A, Onitilo AA, Bagheri N, Glasziou P, Doi SAR. Differentiated thyroid cancer: millions spent with no tangible gain? *Endocr Relat Cancer*. 2018;25(1):51-57.
15. Vaccarella S, Davies L. The inverse care law: overutilization of health services and overdiagnosis. In: Vaccarella S, Lortet-Tieulent J, Saracci R, Conway D, Straif K, Wild C, eds. Reducing social inequalities in cancer: evidence and priorities for research (IARC Scientific Publication No. 168). Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2019: 390-96.
16. Pacini F, Basolo F, Bellantone R, et al. Italian consensus on diagnosis and treatment of differentiated thyroid cancer: joint statements of six Italian societies. *J Endocrinol Invest* 2018; 41: 849–876.
17. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2016; 26: 1-133
18. Lin JS, Bowles EJA, Williams SB, Morrison CC. Screening for thyroid cancer: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2017;317(18):1888-1903.
19. Filetti S, Durante C, Hartl D, Lebourleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol*. 2019;30(12):1856-1883.

4.7 Scenari post COVID-19 in oncologia

Diego Serraino¹, Lucia Fratino¹, Massimo Di Maio²

¹ Centro di Riferimento Oncologico (CRO), IRCCS, Aviano

² Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino; AO Ordine Mauriziano, Torino

Che impatto avrà nei prossimi mesi e nei prossimi anni la pandemia da SARS-CoV-2 su milioni di persone che già vivono con un tumore e su coloro a cui ne verrà diagnosticato uno nuovo? Si tratta, in tutto il mondo, di decine di milioni di persone – 15 milioni all'anno le nuove diagnosi oncologiche stimate, 50 milioni le persone che convivono con una malattia neoplastica¹ – al centro di un enorme sforzo medico-scientifico che in tempi molto brevi ha prodotto circa 5.000 (dei 50.000) articoli apparsi nella letteratura medica internazionale tra febbraio e agosto 2020 con focus su SARS-CoV-2 (o COVID-19) e tumori. In Italia, come in molti altri Paesi, nei primi mesi di diffusione della pandemia l'interruzione causata dal coronavirus sui sistemi sanitari ha portato gli ospedali a sospendere le procedure e i trattamenti diagnostici non urgenti sul cancro, mentre i malati sono stati scoraggiati dal cercare cure a intervalli programmati. La ripresa graduale delle attività sanitarie sollecita adesso la comunità oncologica a riorganizzarsi in scenari inaspettati e dall'esito incerto, e a procedere all'aggiornamento di numerose linee guida con la presenza di un nuovo attore – SARS-CoV-2 – ma in assenza di evidenze consolidate sul suo ruolo in oncologia.

Innanzitutto, va chiarita la diffusione dell'infezione da SARS-CoV-2 nei pazienti oncologici come strumento necessario per definire la dimensione numerica del problema. Gli studi che misurano la prevalenza di malati oncologici tra le persone con infezione da SARS-CoV-2 non permettono di rispondere alla domanda sulla effettiva diffusione di SARS-CoV-2 tra i malati oncologici. Un esempio a questo proposito viene da uno dei primi – e ampiamente citato – articoli pubblicato da ricercatori cinesi dove si stimava che l'1,13% delle persone con infezione da SARS-CoV-2 era un paziente oncologico². Informazioni più pertinenti sono fornite dai rari studi di popolazione. Tra questi, una ricerca condotta in Veneto su 84.246 persone testate consecutivamente per SARS-CoV-2, delle quali 4.789 (il 5,7%) aveva avuto un tumore. La prevalenza di infezione da SARS-CoV-2 in questi 4.789 pazienti con storia di tumore (7,8%) era più alta di quanto riportato da studi su base clinica, sebbene non significativamente diversa rispetto a quella documentata nelle altre persone senza storia di tumore³. Assenza di aumentato rischio di infezione da SARS-CoV-2 nelle persone con storia di tumore è emersa anche in una coorte clinica di 1.016 pazienti oncologici austriaci. Tra essi, solo 4 pazienti (0,4%) sono risultati infetti da SARS-CoV-2, una frequenza paragonabile a quella riscontrata tra i pazienti non oncologici⁴. Tra i 5.958 pazienti oncologici sottoposti a test microbiologico presso il Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, tra Marzo e Agosto 2020, 15 sono risultati infetti da SARS-CoV-2, con una prevalenza dello 0,25% (dati non pubblicati, comunicazione personale).

Le differenze di decine di volte nella prevalenza dell'infezione da SARS-CoV-2 riportate in letteratura tra i pazienti oncologici hanno varie origini, da fattori quali luogo e periodo in cui gli studi sono condotti, alla scelta delle persone da sottoporre a test, e alle metodiche di laboratorio. In questo contesto, sono gli studi su base di popolazione, quale quello condotto in Veneto, che meglio rappresentano la diffusione della infezione da SARS-CoV-2 nelle persone con tumore. Per quanto riguarda l'Italia, è ipotizzabile che tra il 5% e il 10% delle persone con tumore possa essere stato contagiato da SARS-CoV-2 – una dimensione numerica stimabile fino a 37.000 nuovi pazienti oncologici con infezione da SARS-CoV-2 per il 2020 e fino a 350.000 persone infette e viventi a vari intervalli di tempo dopo la diagnosi di tumore.

Una dimensione epidemiologica, questa, alla base di questioni cruciali in oncologia per i prossimi anni, dalle incertezze sugli effetti di eventuali cambiamenti nella pratica clinica che potrebbero influire negativamente sulla prognosi e sugli esiti del cancro (ad es., sopravvivenza globale). Incertezze che riguardano anche la prevenzione primaria e secondaria – rimane da verificare nei prossimi mesi e anni se, in Italia, un milione di test di screening di primo livello posticipati a causa della pandemia (mammografia per carcinoma mammario, test del sangue occulto nelle feci per il cancro del colon, Pap-test e test HPV per il cancro cervicale)⁵ faranno aumentare l'incidenza e la mortalità per tali patologie azzerando, o riducendo sensibilmente, i successi conseguiti negli ultimi decenni. Rimangono anche incertezze sulla gestione dei pazienti con cancro positivi per SARS-CoV-2, che potrebbero subire discriminazioni in numerose situazioni.

Il peggioramento della prognosi e l'aumentato rischio di morte rappresentano effetti negativi dell'infezione da SARS-CoV-2 ormai ampiamente documentati nelle persone con tumore⁶⁻⁸. In una coorte di 1.004 pazienti con tumore arruolati nella UK Coronavirus Cancer Monitoring Project, il rischio di morte per tutte le cause nei pazienti con tumore e infezione da SARS-CoV-2 aumentava con l'età, ed era particolarmente marcato per i pazienti con tumori ematologici – un aumento di 2,25 volte per i pazienti con leucemia e di 2,09 volte per i pazienti con tumori ematologici trattati con chemioterapia⁶. È stato stimato che il ritardo diagnostico causato dalla interruzione/rallentamento dei servizi sanitari nel Regno Unito possa essere la causa di aumento della mortalità (rispetto al periodo pre-COVID-19) nei prossimi 5 anni fino al 9,6% per i tumori della mammella, al 16,6% per i tumori del colon-retto, al 5,3% per i tumori del polmone e al 6,0% per i tumori dell'esofago⁸. In Veneto, il rischio di eventi avversi e la percentuale di decessi nel breve periodo (14,7%) è risultato significativamente più elevato in persone positive per SARS-CoV-2 con tumore rispetto alle persone positive senza storia di tumore³.

In base a queste evidenze, le associazioni professionali internazionali hanno rapidamente elaborato linee guida e raccomandazioni per la gestione dei pazienti oncologici nella pandemia (si veda, per esempio, quanto fatto dalla European Society of Medical Oncology – ESMO)⁹. In Italia, raccomandazioni per la gestione dei pazienti con tumore in era COVID-19 sono state prodotte tempestivamente dalle associazioni medico scientifiche in oncologia¹⁰⁻¹⁴.

In particolare, AIOM ha cercato di essere costantemente e tempestivamente presente al fianco dei soci e della comunità oncologica, con raccomandazioni, indicazioni e comunicati. Nel momento di massima emergenza, corrispondente all'inizio della

drammatica fase di lockdown, l'indicazione di AIOM è stata quella di tutelare tutti i pazienti in trattamento attivo, garantendo la continuità e la tempestività dei trattamenti antineoplastici, e prestando ancora maggiore attenzione alle valutazioni che vengono già normalmente eseguite in oncologia, considerando caso per caso anche la possibilità di rinvio di un trattamento, in base alle caratteristiche biologiche del tumore, al quadro clinico del paziente e ai potenziali rischi sanitari per infezione da COVID-19¹¹. Per quanto riguardava invece le attività ambulatoriali di follow-up per i pazienti liberi da malattia (es. follow-up a 6-12 mesi), nel documento AIOM COMU CIPOMO si riteneva indicato rinviare le visite, prevedendo un triage telefonico e/o telematico dei pazienti programmati e confermando le visite ambulatoriali ritenute non differibili per necessità cliniche.

Già nei mesi immediatamente successivi, la comunità oncologica italiana si è sforzata perché tutti i percorsi (diagnostico, terapeutico e assistenziale) fossero garantiti, con l'obiettivo di evitare ogni possibile ripercussione negativa sulla storia naturale e sulla prognosi dei pazienti oncologici. Ad aprile 2020, in un appello congiunto, AIOM, l'Associazione Italiana di Radioterapia ed Oncologia Clinica (AIRO) e la Società Italiana di Ematologia (SIE) hanno provato ad infondere fiducia a tutti i pazienti, invitandoli a rivolgersi alle loro strutture di riferimento, essendo stati attivati protocolli specifici per la protezione dal contagio da COVID-19¹². A maggio 2020, il comunicato per la XV Giornata Nazionale del Malato Oncologico, firmato da AIOM con la Federazione Italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO), insieme con AIRO, Società Italiana di Chirurgia Oncologica (SICO), Società Italiana di PsicoOncologia (SIPO) e la Federazione Nazionale Ordini Professioni Infermieristiche (FNOPI), ribadiva questo concetto, esortando i pazienti oncologici e le loro famiglie a superare ogni riserva e non trascurare diagnosi e trattamenti per immotivate paure di contagio. In quel documento, si sottolineava che i percorsi oncologici (riguardanti sia la chirurgia, che la radioterapia, che i trattamenti medici), nonostante le difficoltà (che avevano causato ritardi e disagi, soprattutto per la chirurgia) erano attivi in tutti i centri italiani¹².

È innegabile, peraltro, che l'emergenza COVID-19 abbia evidenziato alcune carenze nel servizio sanitario, e questi mesi difficili hanno rappresentato anche per AIOM l'occasione per riflettere su come migliorarne vari aspetti, ad esempio nell'interazione tra ospedale e territorio nella gestione dei pazienti oncologici nelle varie fasi di malattia. L'oncologia è senza dubbio una delle discipline in cui più prezioso può essere il contributo della telemedicina, non solo durante l'emergenza, ma anche nella nuova "normalità post-COVID-19". È stato ovviamente ribadito che i contatti telefonici/telematici (impiegati con successo durante la fase di massima emergenza per evitare molti accessi in ospedale di pazienti non più in trattamento attivo ma in follow-up) non hanno la pretesa di sostituire le visite fisiche, ma possono consentire una tempestiva discussione degli esami di laboratorio, degli esami strumentali e di eventuali segni e sintomi di malattia. AIOM, ribadendo che è auspicabile un ritorno alle visite fisiche per i pazienti oncologici in corso di follow-up, ha sottolineato che sarà utile potenziare le opportunità offerte dalla telemedicina e dai programmi di tele-consulazione dei malati oncologici con le strutture ospedaliere, attivati nella prima fase di emergenza. Nel suddetto comunicato per la XV Giornata Nazionale del Malato Oncologico si auspica che i pro-

grammi di telemedicina (potenzialmente utili non solamente per i pazienti liberi da malattia e in follow-up, ma anche per i pazienti in trattamento attivo) siano uniformati a livello nazionale; che i *patient-reported outcomes* elettronici siano finalmente adottati nella pratica clinica oncologica, in considerazione dei vantaggi dimostrati in termini di gestione dei pazienti e della loro qualità di vita; che tali piattaforme telematiche siano integrate con i sistemi informatici del servizio sanitario, riconoscendo formalmente ed economicamente l'attività sanitaria svolta in telemedicina.

Per ovvie ragioni, nei mesi della massima emergenza i programmi di screening sono stati temporaneamente sospesi in molte Regioni italiane, sia perché il personale sanitario è stato dirottato verso l'assistenza ai malati COVID-19 sia perché la volontà di ridurre il rischio di contagio ha prevalso sulla necessità di eseguire visite ed esami diagnostici. Come scritto in precedenza, le conseguenze cliniche del ritardo diagnostico determinato dalla sospensione di alcuni mesi degli screening per i tumori al colon retto, alla mammella e alla cervice uterina non sono ancora quantificabili, ma è apparso subito fondamentale invocare la riattivazione di tutti i programmi di screening oncologici, prevedendo misure atte a facilitarne l'accesso in sicurezza tramite percorsi dedicati^{13,14}.

BIBLIOGRAFIA

1. World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention. Edited by Christopher P. Wild, Elisabete Weiderpass, and Bernard W. Stewart, Iarc, Lyon, 2020
2. Liang W et al. *Lancet Oncology* 2020, Vol 21, pg 335-337.
3. M Rugge et al. SARS-CoV-2 infection in the Italian Veneto region: adverse outcomes in patents with cancer. *Nature Cancer* 2020: <https://doi.org/10.1038/s43018-020-0104-9>.
4. Anna S Berghoff et al, *Journal of Clinical Oncology* 2020, DOI: 10.1200/JCO.20.01442.
5. www.osservatorionazionale screening.it
6. Lennard YW Lee et al. XCOVID-19 prevalence and mortality in patients with cancer and the effect of primary tumour subtype and patients demographics: a prospective cohort study. *Lancet Oncology* 2020, August 24;
7. Camille Maringe et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncology* 2020; 21:1023-34;
8. Amit Sud et al. Effect of the delays in the 2-week-wait cancer referral pathway during the COVID-19 pandemic on cancer survival in the UK: a modelling study. *Lancet Oncology* 2020; 21:1035-44).
9. ESMO. Cancer patient management during the COVID-19 pandemic. <https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/>.
10. Fratino L et al. Coronavirus: Older Persons With Cancer in Italy in the COVID-19 Pandemic. *Front Oncol.* 2020; 10: 648
11. Rischio infettivo da Coronavirus COVID-19: indicazioni AIOM COMU CIPOMO per l'oncologia. 13 marzo 2020 (<https://www.aiom.it/rischio-infettivo-da-coronavirus-covid-19-indicazioni-aiom-comu-cipomo-per-loncologia/#>)
12. Assicurare il proseguimento delle terapie salva-vita per tutti i pazienti oncologici e onco-ematologici. Appello congiunto AIOM AIRO SIE. 7 aprile 2020. (<https://www.aiom.it/assicurare-il-proseguimento-delle-terapie-salva-vita-per-tutti-i-pazienti-oncologici-e-onco-ematologici/>)
13. Le proposte di AIOM, AIRO, SICO, SIPO, FNOPI e FAVO per superare l'emergenza COVID-19. 14 maggio 2020 (<https://www.favo.it/news/1921-aiom-airo-sico-sipo-fnopi-con-favo-in-un-documento-programmatico-le-proposte-per-affrontare-la-fase-2.html>)
14. AIOM. Screening, al via la più grande campagna mai realizzata nel nostro paese. 28 maggio 2020. (<https://www.aiom.it/speciale-covid-19-aiom-screening-via-piu-grande-campagna-mai-realizzata-nel-nostro-paese/>)

5 Note metodologiche

AIRTUM Working Group

Per stimare i casi di tumore attesi nell'anno 2020 a livello nazionale è stata utilizzata una metodologia basata sul calcolo dei trend per i periodi disponibili all'interno della Banca Dati AIRTUM. Il territorio italiano è stato suddiviso in 4 macroaree in base ai criteri definiti da ISTAT:

- **Nord-ovest** (Valle d'Aosta, Piemonte, Liguria, Lombardia);
- **Nord-est** (Trentino Alto Adige, Veneto, Friuli Venezia Giulia, Emilia Romagna);
- **Centro** (Toscana, Marche, Umbria, Lazio);
- **Sud e isole** (Abruzzo, Molise, Campania, Puglia, Basilicata, Calabria, Sicilia, Sardegna).

Per ciascuna di queste 4 macroaree sono stati calcolati i tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione Europea 2013 distinti per anno di diagnosi, sede tumorale, sesso e fasce di età (0-49 anni, 50-69 anni, 70+). Gli anni considerati per il calcolo dei tassi sono definiti per macroarea in base alle percentuali di copertura della popolazione coperta dai RT presenti nella Banca Dati aggiornata al 2020, come riportato nella Tabella 24.

% popolazione coperta dai RT	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	Periodo considerato
Nord-Est	73%	73%	74%	73%	73%	91%	93%	93%	79%	2008-2016
Nord-Ovest	80%	80%	80%	78%	78%	30%	16%	12%	5%	2008-2013
Centro	26%	26%	26%	26%	15%	23%	18%	18%	0%	2008-2015
Sud e isole	70%	65%	66%	63%	61%	43%	21%	21%	16%	2008-2015
Italia	65%	63%	63%	62%	59%	45%	33%	32%	22%	2008-2016

TABELLA 24. Percentuale della popolazione italiana coperta dai Registri Tumori per area e anno di registrazione

I tassi così calcolati sono stati forniti in input al programma Joinpoint (versione 4.7.0.0, <https://surveillance.cancer.gov/joinpoint/>) per la stima dei trend. In caso di presenza di un trend significativo ($p < 0,05$), è stata utilizzata la variazione annuale per-

centuale media (AAPC, Average Annual Percent Change) per stimare i tassi degli anni successivi rispetto all'ultimo disponibile, fino all'anno 2020. L'AAPC calcolata è stata applicata se non superiore al valore di 2,5 in valore assoluto; nei casi in cui risultasse $>2,5$ (oppure $<-2,5$) è stata ricondotta al valore massimo di 2,5 se positiva (oppure -2,5 se negativa). Nei casi in cui invece non è stata riscontrata la presenza di un trend significativo ($p>0,05$), l'assunzione è stata quella di un tasso costante nel tempo, per cui quello dell'ultimo anno disponibile è stato esteso agli anni successivi fino al 2020.

Applicando i tassi calcolati al 2020, alle popolazioni per ciascuna area, genere e fascia di età, è stato possibile stimare il numero di casi attesi per il 2020.

Infine, sommando per le tre fasce di età e le quattro aree, sono stati ottenuti i casi attesi per il complesso della popolazione italiana, totali e per i due sessi, per tutti i tumori e per ciascuna delle sedi considerate.

Da notare che i valori delle stime per il totale dei tumori non corrispondono alla somma delle stime per le singole sedi, in quanto il numero totale dei casi è stato stimato applicando la stessa metodologia, ovvero: a) calcolo dei tassi per sesso, macroarea e fascia di età; b) stima dei trend tramite joinpoint; c) stima dei casi attesi per il 2020.

Tutti i calcoli dei tassi e dei casi stimati sono stati effettuati per mezzo del programma statistico R, versione 3.6.3 (<https://rstudio.com/> © 2009-2019 RStudio).

6 La rete AIRTUM dei Registri Tumori

Registri generali

REGISTRO TUMORI DELLA REGIONE VALLE D'AOSTA

Dipartimento di Prevenzione Azienda USL Valle d'Aosta
Loc. Amerique 7/L, Quart (AO) 11020
tel: +39 0165 774626 - fax: +39 0165 774698
cell: 335 1856574
e-mail: registrotumori@ausl.vda.it,
mcastelli@ausl.vda.it

*Maurizio Castelli, Salvatore Bongiorno, Tania D'Herin,
Serena Maria Curti, Pasquale Beltempo.*

REGISTRO TUMORI PIEMONTE

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
Centro di Riferimento per l'Epidemiologia
e la Prevenzione Oncologica (CPO) Piemonte
Via Cavour 31, 10123 Torino
tel: +39 011 6333701 - fax: +39 011 6333576
e-mail: stefano.rosso@cpo.it
sito internet: www.cpo.it

*Stefano Rosso, Silvia Patriarca, Paola Busso, Franca
Gilardi, Rossana Prandi, Irene Sobrato.*

REGISTRI REGIONE LOMBARDIA:

REGISTRO TUMORI DELL'ATS DELL'INSUBRIA

U.O.C. Epidemiologia – ATS Insubria
Via O.Rossi, 9 – 21100 Varese
tel: +39 0332 277551-548-700
e-mail: pisanis@ats-insubria.it,
registri@pec.ats-insubria.it

*Salvatore Pisani, Maria Gambino, Elena Ravaioli, Lorena
Balconi, Mariangela Corti, Lucia Robustelli Test, Vittoria
Visconti, Fabio Sarro, Patrizia Cattaneo.*

Si ringraziano la Regione Lombardia, la Direzione

Strategica Aziendale, le strutture ospedaliere
pubbliche e private, i Servizi di Anatomia Patologica e
gli operatori sanitari per la collaborazione all'attività
del Registro Tumori.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI VARESE (1976-2012)

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori
Via Venezian 1, 20133 Milano
tel: +39 02 23902501 - fax: +39 02 23902762
e-mail: giovanna.tagliabue@istitutotumori.mi.it

*Giovanna Tagliabue, Paolo Contiero, Andrea Tittarelli,
Sabrina Fabiano, Giulio Barigelletti, Anna Maghini, Anna
D'Agostino, Alessandro Borgini, Martina Bertoldi, Carlo
Modonesi.*

REGISTRO TUMORI DELL'ATS DELLA MONTAGNA

Struttura di Epidemiologia
Via Nazario Sauro 38, 23100 Sondrio
tel: +39 0342 555882 - fax: +39 0342 555859
e-mail: ac.fanetti@ats-montagna.it

Anna Clara Fanetti, Ivan Cometti, Gianfabrizio Ferrari

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI PAVIA

Osservatorio epidemiologico e governo della
domanda Dipartimento delle cure primarie ATS di Pavia
Viale Indipendenza 3, 27100 Pavia
tel: +39 0382 431268
e-mail: registrotumori_pavia@ats-pavia.it,
lorenza_boschetti@ats-pavia.it

Lorenza Boschetti, Pietro Perotti*, Stefano Marguati*
Simona Migliazza*, Elena Reggiani*, Anna Verri (2018-
2019)[§], Giovanna Tagliabue[^], Paolo Contiero[^].*

* personale ATS di Pavia

§ convenzione con Università di Pavia

[^] consulenti in convenzione dipendenti della Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

Si ringraziano i Consulenti e i loro collaboratori, gli Ospedali, le Case di cura, i medici di medicina generale e i Comuni della Provincia per la preziosa collaborazione.

REGISTRO TUMORI DELL'ATS BRIANZA

UOC Epidemiologia – ATS della Brianza
Viale Elvezia 2, 20900 Monza (MB)
tel: +39 039 2384068 – fax: +39 039 2384330
e-mail: luca.cavalieridoro@ats-brianza.it,
uo.epid@ats-brianza.it

Luca Cavalieri d'Oro, Magda Rognoni, Leonardo Le Rose, Elisabetta Merlo, Lina Negrino, Lucia Pezzuto, Antonella Bracchi.

Si ringraziano la Regione Lombardia, la Direzione Strategica Aziendale, le strutture di ricovero pubbliche e private, i Servizi di Anatomia Patologica e gli Operatori Sanitari per la collaborazione all'attività del Registro Tumori.

REGISTRO TUMORI DELL'ATS DI MILANO

UOC Unità di Epidemiologia
Agenzia per la Tutela della Salute della Città Metropolitana di Milano
Corso Italia 19, 20122 Milano
tel: +39 02 85782100 - fax: +39 02 85782128
e-mail: registrotumori@ats-milano.it;
agrusso@ats-milano.it

Antonio Giampiero Russo, Anita Andreano, Rosalba DiStefano, Simona Ghilardi, Roberta Merlo, Maria Quattrocchi, Mariateresa Vighi.

Si ringraziano la Regione Lombardia, la Direzione Strategica Aziendale, le strutture ospedaliere pubbliche e private, i Servizi di Anatomia Patologica e gli operatori sanitari per la collaborazione all'attività del Registro Tumori.

REGISTRO TUMORI VALPADANA (Provincia di Mantova e Cremona)

ATS Val Padana con sede legale a Mantova
Via Dei Toscani 1, 46100 Mantova
tel: 0376 334504- fax: 0376 334207
e-mail: registro.tumori@ats-valpadana.it
www.ats-valpadana

Paolo Ricci, Luciana Gatti, Erica Giacomazzi, Linda Guarda, Paola Ballotari.

REGISTRO TUMORI DELLA ATS DI BRESCIA

U.O. Epidemiologia ATS di Brescia
Viale Duca degli Abruzzi 15, 25124 Brescia
tel: +39 030 3839334/8009
e-mail: registro.tumori@ats-brescia.it,
michele.magoni@ats-brescia.it

Michele Magoni, Cinzia Gasparotti, Ornella Salvi, Maria Puleio, Claudia Gerevini, Anna Boldrini, Roberto Festa.

REGISTRO TUMORI DELLA ATS DI BERGAMO

Servizio Epidemiologico Aziendale ATS di Bergamo
Via Gallicciolli 4, 24121 Bergamo
tel: +39 035 385190 – fax: 035 385304
e-mail: registro.tumori@ats-bg.it,
giuseppe.sampietro@ats-bg.it

Giuseppe Sampietro, Silvia Ghisleni, Luisa Giavazzi, Andreina Zanchi, Roberta Ciampichini, Alberto Zucchi.

REGISTRO TUMORI DEL FRIULI VENEZIA GIULIA

Azienda Regionale di Coordinamento della Salute – ARCS
c/o SOC Epidemiologia Oncologica
IRCCS Centro di Riferimento Oncologico
Via F. Gallini 2, 33081 Aviano
tel: +39 0434 659354 – fax: +39 0434 659231
e.mail: epidemiology@cro.it

Diego Serraino, Tiziana Angelin, Ettore Bidoli, Elena Clagnan, Luigino Dal Maso, Emilia De Santis, Stefania Del Zotto, Ornella Forgiarini, Michele Gobbato, Elisa Michelasio, Pierantonio Romor, Federica Toffolutti.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI TRENTO

Servizio Epidemiologia Clinica e Valutativa, Azienda provinciale per i servizi sanitari Centro per i servizi sanitari

Viale Verona, 38123 Trento
tel: +39 0461 904638 – fax: +39 0461 904645
e-mail: silvano.piffer@apss.tn.it

Silvano Piffer, Roberto Rizzello, Lucia Bombarda, Maria Gentilini, Mariangela Pedron, Franca Casagrande.

REGISTRO TUMORI DELL'ALTO ADIGE

Servizio di anatomia e istologia patologica,
Ospedale di Bolzano
Via del Ronco 3, 39100 Bolzano
tel: +39 0471 907150 – fax: +39 0471 907144
e-mail: regtum@sabes.it
guido.mazzoleni@sabes.it

Guido Mazzoleni, Andreas Bulatko, Elena Devigili, Fabio Vittadello, Paolo Vian, Bruno Genetti, Birgit Tschugguel, Elena De Valiere

REGISTRO TUMORI DEL VENETO

UOC SER – Sistema Epidemiologico Regionale e Registri, Azienda Zero
Passaggio Gaudenzio 1, 35131 Padova
tel: +39 049 8778130 - fax: +39 049 8778147

e-mail: massimo.rugge@unipd.it,
registro.tumori@azero.veneto.it
www.registrotumoriveneto.it

Massimo Rugge, Maddalena Baracco, Susanna Baracco, Emanuela Bovo, Cristiana Busato, Eva Carpin, Enrico Chinellato, Antonella Dal Cin, Anna Rita Fiore, Alessandra Greco, Stefano Guzzinati, Giancarla Martin, Laura Memo, Daniele Monetti, Silvia Rizzato, Alberto Rosano, Carmen Stocco, Sara Zamberlan, Manuel Zorzi.

REGISTRO TUMORI REGIONE LIGURIA

Epidemiologia Clinica
IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova
Largo Rosanna Benzi 10, 16132 Genova
tel: +39 010 5558-449/573/326
fax: +39 010 5558-302
e-mail: rosa.filiberti@hsanmartino.it

Rosa Angela Filiberti, Claudia Casella, Maria Vittoria Celesia, Roberta Cogno, Enza Marani, Antonella Puppo.

Si ringraziano le aziende sanitarie ospedaliere, le ASL liguri (in particolare quelle della Provincia di Genova) e tutti i dirigenti sanitari (direzioni sanitarie, reparti di cura, anatomie patologiche, radioterapie, ecc.) che hanno interagito con l'RTRL per consentire e agevolare la rilevazione degli operatori. Si ringrazia A.Li.Sa. (l'Azienda Sanitaria della Regione Liguria) per aver messo a disposizione i principali sistemi informativi regionali; un ringraziamento, infine, alle amministrazioni dei Comuni liguri per la loro collaborazione nel follow-up dei casi.

REGISTRI REGIONE EMILIA ROMAGNA:

REGISTRO TUMORI PIACENZA

UOC Epidemiologia e Promozione della Salute
Dipartimento di Sanità Pubblica
Piazzale Milano 2, 29121 Piacenza
tel: +39 0523 317905; fax: +39 0523 317943
e-mail: epidemiologiapc@ausl.pc.it

Giorgio Chiaranda, Pietro Seghini, Rita Prazzoli, Fabio Faccini.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI PARMA

UO Oncologia, Dipartimento di Medicina 1
c/o Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma
Via Abbeveratoia 4, 43100 Parma
tel: +39 0521 702894/702660 – fax: +39 0521 995448
e-mail: michiara@ao.pr.it

Maria Michiara, Paolo Sgargi, Iliaria Fontanili, Francesco Bozzani, Antonino Musolino.

Si ringraziano il professor Enrico Maria Silini, direttore dell'Istituto di Anatomia Patologica Università di

Parma, il dottor Alberto Tardini responsabile del Laboratorio CERB di Parma, il dottor Fabio Maradini Laboratorio di Citologia Azienda USL Parma, la dott.ssa Dina Gnappi Ufficio Mobilità Sanitaria Azienda USL Parma, la dott.ssa Donatella Bacchieri Servizio Controllo di Gestione Azienda Ospedaliera di Parma, la dott.ssa Nicoletta Piazza, il dott. Claudio Fattibene, il dott. Luigi Lombardozi responsabili screening delle neoplasie della mammella, colon e cervice Azienda USL Parma, la dott.ssa Giovanna Pescarenico oncologa Azienda USL di Parma.

REGISTRO TUMORI REGGIANO

Servizio di Epidemiologia, Azienda USL – IRCCS di Reggio Emilia
Via Amendola, 2, 42100 Reggio nell'Emilia (RE)
tel: +39 0522 335303 – fax: +39 0522 335460
e-mail: mangone.lucia@ausl.re.it

Lucia Mangone, Massimo Vicentini, Annamaria Pezzarossi, Francesca Ferrari, Francesca Roncaglia, Barbara Braghiroli, Isabella Bisceglia, Pamela Mancuso.

Si ringraziano i medici delle strutture ospedaliere pubbliche e private convenzionate provinciali per la collaborazione all'attività del Registro Tumori.

REGISTRO TUMORI DI MODENA

c/o Dipartimento di Sanità Pubblica,
Servizio Epidemiologia e Comunicazione del rischio
Strada Martiniana 21, 41126 Baggiovara (MO)
tel: +39 059 3963480 - fax: +39 059 3963729
e-mail: rtmodena@ausl.mo.it
www.ausl.mo.it/dsp/rtmodena

Bianca Caruso, Giuliano Carrozzi, Katia Valla, Claudia Cirilli, Vincenzo Amendola.

REGISTRO TUMORI DELLA ROMAGNA SEDE DI FERRARA

Dipartimento di Sanità Pubblica
Azienda USL Ferrara
Corso Giovecca 203 – area 7 piano II, 44121 Ferrara
tel: +39 0532 455513/238627
fax: +39 0532 235375
e-mail: frs@unife.it; rtm@unife.it

Stefano Ferretti, Elena Migliari, Nada Carletti.

Si ringraziano per la collaborazione e il sostegno ricevuti, la Regione Emilia Romagna, l'Azienda Ospedaliero-Universitaria di Ferrara, l'Azienda USL di Ferrara, l'Università di Ferrara e tutti i colleghi che a vario titolo contribuiscono all'attività del Registro Tumori

REGISTRO TUMORI DELLA ROMAGNA

Registro Tumori della Romagna
IRCSS Istituto scientifico Romagnolo
per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.)
Via P. Maroncelli 40/42, 47014 Meldola (FC)
tel: +39 0543 739450 – fax: +39 0543 739459
e-mail: fabio.falcini@irst.emr.it,
rtromagna@irst.emr.it

*Fabio Falcini, Americo Colamartini, Lauro Bucchi,
Stefania Giorgetti, Orietta Giuliani, Monica Palumbo, Rosa
Vattiato, Alessandra Ravaioli, Silvia Mancini, Crocetti
Emanuele, Flavia Baldacchini, Mila Ravegnani, Benedetta
Vitali, Chiara Balducci, Licia Caprara, Chiara Tonelli.*

REGISTRO TUMORI TOSCANO

Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete
Oncologica (ISPRO) SS Registri Tumori, SC
Epidemiologia Clinica e di Supporto al Governo Clinico
Via Cosimo il Vecchio 2, 50139 Firenze
e-mail: a.caldarella@ispro.toscana.it

*Adele Caldarella, Anna Maria Badiali, Giulia Bertini,
Valentina Cacciarini, Marco Ceroti, Antonella Corbinelli,
Enrica Fornai, Teresa Intriери, Gianfranco Manneschi,
Annalisa Roselli, Donatella Zagni, Marco Zappa.*

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MACERATA

Scuola di Bioscienze e Medicina Veterinaria,
Università di Camerino
Via Gentile III da Varano, 62032 Camerino (MC)
+39 0737 402403 – fax: +39 0737 402403
e-mail: susanna.vitarelli@unicam.it
www.unicam.it/tumori

Susanna Vitarelli, Sonia Manasse, Marta Mazzarini.

REGISTRO TUMORI UMBRIA

Dipartimento di Medicina Sperimentale, Sezione di
sanità pubblica, Università degli Studi di Perugia
Piazza Lucio Severi 1, 06100 Perugia
tel: +39 075 5858033 – fax: +39 075 5858420
e-mail: fabrizio.stracci@unipg.it
<https://www.rtup.unipg.it/>

*Fabrizio Stracci, Fortunato Bianconi, Silvia Leite, Chiara
Lupi, Anna Maria Petrinelli, Giuseppe Michele Masanotti.*

REGISTRO TUMORI DI POPOLAZIONE DELLA PROVINCIA DI LATINA

c/o dipartimento di Prevenzione, UOC Prevenzione
Attiva, AUSL Latina
Centro direzionale Latina Fiori
Viale Le Corbusier, 04100 Latina

tel: +39 0773 6553437 – fax: +39 0773 6553499
cell. 3280414241

e-mail: registrotumori@ausl.latina.it,
s.iacovacci@ausl.latina.it

*Silvia Iacovacci, Simonetta Curatella, Fausta Manzan,
Sandra Rivas, Beata Otto con la collaborazione di
Susanna Busco, Ivan Rashid, Maurilio Natali, Walter
Battisti, Isabella Sperduti, Francesca Calabretta.*

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI VITERBO

UOSD Epidemiologia e Registro Tumori – Dipartimento
di Prevenzione ASL Viterbo
c/o Cittadella della Salute
Via E. Fermi 15, 01100 Viterbo.
tel: +39 0761 236710 – 0761 236714
e-mail: registro.tumori@asl.vt.it

*Angelita Brustolin, Ivan Rashid, Caterina Oriente,
Alessandra Bartocchini ed Anna Capati.*

REGISTRI REGIONE CAMPANIA:

REGISTRO TUMORI NAPOLI 1 CENTRO

c/o Dipartimento di Prevenzione
UOC Epidemiologia e Prevenzione e Registro Tumori
Via Comunale del Principe 13/a, 80145 Napoli
tel: 081 2547321/7331/7300
e-mail: registrotumori@aslnapoli1centro.it;
dir.sep@aslnapoli1centro.it

*Rosanna Ortolani, Valentina Cozza, Emiliana Sellitto,
Lucia De Coppi, Veronica Cisonni, Antonio Penna.*

REGISTRO TUMORI NAPOLI 2 NORD

c/o Dipartimento di Prevenzione
UOC Epidemiologia e Prevenzione ASL NA2 NORD
Via Nicola Amore 2, 80020 Casavatore (NA)
tel: +39 081/18840113/477
e-mail: giancarlo.dorsi@aslnapoli2nord.it;
registrotumori@aslnapoli2nord.it;
registro.tumori@pec.aslnapoli2nord.it

*Giancarlo D'Orsi, Marco Principato, Lucio Sanniola,
Gaetano Bosso, Francesco Esposito, Raffaella Pirozzi,
Antonella Punzo.*

REGISTRO TUMORI ASL NAPOLI 3 SUD

UOSD – Dipartimento di Prevenzione
Piazza San Giovanni, 80031 Brusciano (NA)
tel: +39 081 3174243/3174244/5190505
fax: +39 081 5190505
e-mail: mariofusco2@virgilio.it;
registrotumori@aslnapoli3sud.it
skype: mario.fusco57

Mario Fusco, Caterina Bellatalla, Maddalena Di Buono, Maria Fusco, Margherita Panico, Carmela Perrotta, Valerio Ciullo, Maria Francesca Vitale.

REGISTRO TUMORI DI AVELLINO

c/o ASL Avellino – Dipartimento di Prevenzione
U.O.C. SEP e Registro Tumori
Via Circumvallazione 77, 83100 Avellino
tel: +39 0825 292671
e-mail: registrotumori@aslavellino.it

Gaetano Morrone, Donatella Camerlengo, Carmela Matarazzo, Mafalda Adda, Lydia Bodgadic, Elisa Iervolino.

REGISTRO TUMORI ASL DI BENEVENTO

Via Mascellaro 1, 82100 Benevento
tel: +39 0824 308354 – fax: +39 0824 308356
e-mail: dp.sep@aslbenevento1.it;
pec: dp.sep@pec.aslbenevento.it;
registro.tumori@aslbenevento1.it
www.registrotumorbenevento.it

Annarita Citarella, Ermelinda Zollo.

REGISTRO TUMORI ASL DI CASERTA

Unità Operativa Complessa – Monitoraggio
Rischio Ambientale e Registro Tumori
Via P. Harris 79, c/o Palazzo della Salute, 81100 Caserta
tel: 0823 445933-445036 – fax: 0823 445953
e-mail: a.dargenzio@iol.it;
registrotumori@pec.aslcaserta.it

Angelo D'Argenzio, Maria Claudia Mendes Pererira Da Silva, Emma Perrotta, Mariastella D'Abronzo, Maria Teresa Pesce, Alessandra Sessa, Domenico De Francesco, Vincenzo Menditto.

REGISTRO TUMORI DI POPOLAZIONE DELLA ASL DI SALERNO

Via F. Ricco 50, 84014 Nocera Inferiore (SA)
tel. 081 9212215
e-mail: registrotumori@aslsalerno.it

Umberto Scala, Rossella Cavallo, Clorinda Lombardo, Ida Anna Alfano, Loredana Annunziato, Assunta Ferrante, Arturo Iannelli.

REGISTRI REGIONE PUGLIA:

REGISTRO TUMORI ASL BARI SEZIONE PROVINCIALE DEL REGISTRO TUMORI ASL DI BARI

Lungomare Starita 6, 70132 Bari
tel. +39 080 5842493
e-mail: enrico.caputo@asl.bari.it

Enrico Caputo, Deborah Fracchiolla, Carmen Perrone, Davide Gulino.

REGISTRO TUMORI ASL BAT (Barletta - Andria - Trani)

Sezione del Registro Tumori Puglia
UO Epidemiologia e Statistica
Piazza Principe Umberto 1, 76121 Barletta
tel: +39 0883 577329 – fax: +39 0883 577288
e-mail: enzo.coviello@alice.it

Enzo Coviello, Francesco Cuccaro, Angela Calabrese, Angela Pinto, Grazia Cannone, Maria Elena Vitali.

REGISTRO TUMORI ASL BRINDISI

Sezione del Registro Tumori Puglia
U.O. Statistica ed Epidemiologia
Piazza Antonino Di Summa, 72100 Brindisi
tel: +39 0831 510021
e-mail: antoninoardizzone@asl.brindisi.it

Antonino Ardizzone, Giuseppe Spagnolo, Maria Carmela Pagliara, Lucia Elena De Lorenzis, Fernanda Lucia Lotti, Emma Cozzi.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI FOGGIA

Sezione Asl Foggia del Registro Tumori Puglia
S.C. di Statistica ed Epidemiologia Asl Foggia
c/o P.O. "Teresa Masselli-Mascia" San Severo
Viale 2 Giugno 264, 71016 San Severo (FG)
tel./fax: +39 088 2200436
e-mail: registrotumoriprovinciafoggia@gmail.com;
fernando.palma@aslfg.it

Fernando Palma, Carla Cataneo, Filomena Rosalia De Santis, Marina Laura Liguori.

Per il fondamentale apporto alle attività del Registro Tumori della Provincia di Foggia si ringraziano: il Centro di Coordinamento del Registro Tumori Puglia; la LILT (Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori), Sezione Provinciale di Foggia; i Direttori, gli Archivistici e tutto il Personale delle Strutture Ospedaliere Provinciali (IRCCS Ospedale "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo; AOU "Ospedali Riuniti" Foggia; P.O. di Cerignola, Lucera, Manfredonia, San Severo; Case di Cura della Provincia di Foggia); i Medici di Medicina Generale, i Pediatri di Libera Scelta; i Medici del Corso di Formazione Specifica in Medicina Generale Provincia di Foggia, triennio 2017-2020; tutti coloro che collaborano costantemente e volontariamente.

REGISTRO ASL DELLA PROVINCIA DI LECCE

Sezione Registro Tumori Puglia
presso Polo Oncologico "Vito Fazzi"
Piazza Muratore, Lecce
tel: +39 0832 335104 – fax: +39 0832 661917
e-mail: rtle@ausl.le.it, uose@ausl.le.it

*Fabrizio Quarta, Anna Melcarne, Maria Grazia Golizia,
Costanza Arciprete, Maria Pia Trisolini, Giovanna Dimitri,
Emanuela Civino.*

REGISTRO TUMORI DI TARANTO

Sezione del Registro Tumori Puglia
ASL Taranto S.C. Statistica Epidemiologia
Settore Registro Tumori
Viale Virgilio 31, 74121 Taranto
tel: +39 099 7786775 - +39 099 4585112
e-mail: registrotumori@asl.taranto.it
sante.minerba@asl.taranto.it

*Sante Minerba, Antonia Mincuzzi, Simona Carone,
Margherita Tanzarella, Claudia Galluzzo, Antonella Bruni.*

REGISTRO TUMORI DI BASILICATA

IRCCS CROB - UOC Registro Tumori Regionale,
Epidemiologia Clinica e Biostatistica
tel: +39 0972 726720
e-mail: rocco.galasso@crob.it,

Rocco Galasso, Luciana Del Riccio, Donato Napolitano.

REGISTRO TUMORI DELL'ASP DI CATANZARO

ASP di Catanzaro, Servizio di Epidemiologia
e Statistica Sanitaria
Via Acri 24, 88100 Catanzaro
tel: +39 0961 7333502/-3525/-3504
fax: 0961 7333503
e-mail: epidemiologia@libero.it

*Antonella Sutura Sardo, Antonella Sia, Santo Scalzi,
Filomena Mancusi, Anna Maria Lavecchia, Pierina Mancuso,
Vincenzo Nocera, Stefania Del Duca, Raimondo De Nardo.*

REGISTRO TUMORI COSENZA E CROTONE

Unità Operativa Screening Oncologici – Registro Tumori
Via Calabria snc, 87100 Cosenza
tel: +39 0984 8933521, +39 0984 8933522
e-mail: annagiorno@virgilio.it

Anna Giorno, Loredana Berardelli

Via Saffo 37, 88900 Crotone
Tel : +39 0962 924030

e-mail: registrotumori@asp.crotone.it
registrotumori@pec.asp.crotone.it

*Carmine La Greca, Marinella Commarà, Raffaella
Mattace, Raffaele Murgi.*

REGISTRO TUMORI ASP REGGIO CALABRIA

Staff Direzione Generale ASP RC
c/o Presidio Ospedaliero
Contrada Verga, 89044 Locri (RC)
tel: +39 0964 399360
+39 0964399083

e-mail: registrotumoriasprc@gmail.com,
registrotumori.asprc@certificatamail.it
Santa Valenti Clemente, Romina Vincenzi.

REGISTRI REGIONE SICILIA:

REGISTRO TUMORI INTEGRATO CATANIA-MESSINA-ENNA

Policlinico Universitario di Catania
Via Santa Sofia 87, 95123 Catania
tel/fax: +39 095 3782110
e-mail: segreteria@registrotumoriintegrato.it,
sciacca@unict.it – tsciacca42@gmail.com

*Salvatore Sciacca, Salvatore Sciacchitano, Melchiorre
Fidelbo, Giovanni Benedetto, Laura Maria Rita Calabretta,
Anna Maria Caruso, Alessia Anna Di Prima, Paolo Fidelbo,
Antonella Ippolito, Eleonora Irato, Anna Leone, Fiorella
Paderni, Paola Nunzia Rita Pesce, Alessandra Savasta,
Carlo Giacomo Sciacchitano, Antonietta Alfia Maria Torrisi,
Andrea Benedetto, Antonina Torrisi, Massimo Varvarà,
Carmelo Viscosi, Sebastiano Pollina Addario.*

Si ringraziano per la collaborazione la Regione
Sicilia, il Dipartimento Osservatorio Epidemiologico,
l'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di
Catania, l'AOR Papardo-Piemonte di Messina, tutte
le Aziende Sanitarie di Catania, Messina, Siracusa ed
Enna, le strutture private convenzionate, tutti i Servizi
che forniscono i loro archivi di anatomia patologica e
di oncologia, e tutti i medici e operatori sanitari che a
vario titolo hanno contribuito all'attività del Registro
Tumori Integrato.

REGISTRO TUMORI DI PALERMO E PROVINCIA

Affiliazione Ospedaliera: U.O.C. Epidemiologia
Clinica con Registro Tumori di Palermo e Provincia-
Dipartimento di Oncologia e Sanità Pubblica – A.O.U.
Policlinico "Paolo Giaccone" di Palermo

Affiliazione Universitaria: Sezione di Igiene del
Dipartimento di Promozione della Salute, Materno
Infantile, Medicina Interna e Specialistica di eccellenza
– Università degli Studi di Palermo
Dipartimento di Scienze per la Promozione della
Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro"
Via Del Vespro 133, 90127 Palermo
tel: +39 091-6553687-31

e-mail: registrotumoripalermo@unipa.it;
francesco.vitale@unipa.it

Francesco Vitale, Rosanna Cusimano, Walter Mazzucco, Adele Traina, Rosalba Amodio, Rita Mannino, Barbara Ravazzolo, Maria Angela Brucculeri, Alessandro Costa, Maurizio Zarcone, Raffaella Sunseri, Giovanni Bucalo, Sergio Mazzola, Rosalba Staiti, Rosalia Maria Valenti, Giorgio Graziano.*

*UOC Sanità Pubblica Epidemiologia e Medicina Preventiva
 - Dipartimento di Prevenzione della Azienda Sanitaria Provinciale di Palermo

REGISTRO TUMORI DELLE PROVINCE DI RAGUSA E CALTANISSETTA

Dipartimento Prevenzione Medica, Azienda Sanitaria Provinciale (ASP 7)
 Via Roma 214, 97100 Ragusa
 tel: +39 0932 234191 / 234192 / 234197
 e-mail: registro.tumori@asp.rg.it

Rosario Tumino, Giuseppe Cascone, Antonina Rita ùCali, Ausilia Sferrazza, Eugenia Spata, Graziella Frasca, Maria Concetta Giurdanella, Caterina Martorana, Gabriele Morana, Carmela Nicita, Patrizia Concetta Rollo, Maria Grazia Ruggeri, Giovanna Spata, Antonella Usticano, Stefania Vacirca.

REGISTRO TUMORI DI SIRACUSA

ASP Siracusa
 Corso Gelone 17, 96100 Siracusa
 tel: + 39 0931 484341/484172 – fax: 0931 484383
 e-mail: rtp@asp.sr.it

Anselmo Madeddu, Maria Lia Contrino, Francesco Tisano, Salvatore Sciacca, Ylenia Dinaro, Angela Muni, Margherita Mizzi, Paoletta Aletta, Antonino Colanino

Ziino, Francesca Bella, Luisella Rossitto, Marine Castaing.

REGISTRO TUMORI DELLE PROVINCE DI TRAPANI E AGRIGENTO

c/o Dipartimento di Prevenzione ASP Trapani
 Via Ammiraglio Staiti 95, 91100 Trapani
 tel: +39 0923 543021 - fax: +39 0923 26363
 e-mail: registro.tumori@asptrapani.it;
candelag@inwind.it

Giuseppa Candela, Tiziana Scuderi, Antonio Fazzino.

REGISTRO TUMORI DI NUORO

ATS-Sardegna/Centro epidemiologico e coordinamento Registro Tumori
 Via Trieste 80, 08100 Nuoro
 tel: + 39 0784 240841 / 0784 240811
 e-mail: epiprosal.nuoro@atssardegna.it

Mario Usala, Filomena Pala, Giovanna Maria Sini, Nicolina Pintori, Luisa Canu, Giuliana Demurtas, Nina Doa, Pasquala Pinna, Roberta Bosu.

REGISTRO TUMORI DI SASSARI

Dipartimento di Prevenzione ASSL Sassari
 ATS Sardegna
 Via Rizzeddu 21, 07100 Sassari
 tel: +39 079 2062446 – 079 2062445
 e-mail: rosaria.cesaraccio@atssardegna.it
dani.piras@atssardegna.it

Rosaria Cesaraccio, Daniela Piras, Daniela Rita Pirino, Giannalisa Carmela Pitzus, Francesco Mura.

Registri specializzati

REGISTRO DEI TUMORI INFANTILI DEL PIEMONTE

SC Epidemiologia dei Tumori, CPO, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e Università degli studi di Torino, CPO Piemonte (Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica in Piemonte)

Via Santena 7, 10126 Torino – Tel: +39 011 6334661
e-mail: carlotta.sacerdote@cpo.it; www.cpo.it

Franco Merletti, Corrado Magnani, Guido Pastore, Benedetto Terracini, Daniela Alessi, Tiziana Cena, Fulvio Lazzarato, Vanda Macerata, Milena Maule, Maria Luisa Mosso, Carlotta Sacerdote.

REGISTRO MESOTELIOMI LIGURIA

Centro Operativo Regionale (COR Liguria) del Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM)

Direzione scientifica, Epidemiologia
IRCCS Policlinico Ospedale San Martino
Largo Rosanna Benzi 10, 16132 Genova
tel: +39 010 5558557-8327 – fax: +39 010 5558336
skype: valeriogennaro1

e-mail: valerio.gennaro@hsanmartino.it;
lucia.benfatto@hsanmartino.it;
davide.malacarne@hsanmartino.it

Valerio Gennaro, Lucia Benfatto, Davide Malacarne, Maria Giuseppina Campi (volontaria).

Si ringraziano i pazienti e i loro parenti, tutto il personale sanitario, Donatella Camposeragno e Flavia Di Giorgio (IRCCS Policlinico San Martino, Genova), Regione Liguria e Liguria Digitale per il contributo tecnico organizzativo. Il COR Liguria non è supportato da alcun budget.

REGISTRO TUMORI SPECIALISTICO DEL PANCREAS DELLA PROVINCIA DI REGGIO EMILIA

SC di Gastroenterologia ed endoscopia Digestiva Aziendale, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia
Viale Risorgimento 80, 42100 Reggio Emilia
Via Amendola 2, 42122 Reggio Emilia
tel: 0522 295713 – 0522 295112
e-mail: romano.sassatelli@asmn.re.it

Romano Sassatelli, Tiziana Casseti, Massimo Vicentini.

REGISTRO MESOTELIOMI DELLA REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Centro Operativo Regionale (COR) Emilia-Romagna del Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM) presso Azienda USL IRCCS di Reggio Emilia

Via G. Amendola 2, 42122 Reggio Emilia
tel: +39 0522 335415 – fax +39 0522 335460
info.rem@ausl.re.it;
servizioepidemiologia@pec.ausl.re.it

Antonio Romanelli, Lucia Mangone, Cinzia Storchi, Orietta Sala, Claudio Gabbi.

REGISTRO DEI TUMORI COLORETTALI DI MODENA

c/o Dipartimento di medicine e specialità mediche, Medicina 1 – Policlinico universitario di Modena
Via del Pozzo 71, 41100 Modena
tel: +39 059 4224715/4222269/059 – 4223605
fax: +39 059 4222958

e-mail: deleon@unimore.it; c.digregorio@ausl.mo.it

Luca Reggiani Bonetti, Maurizio Ponz de Leon, Federica Domati, Giuseppina Rossi, Carlo Alberto Goldoni, Shaniko Kaleci, Federica Rossi, Piero Benatti, Luca Roncucci, Carmela Di Gregorio, Giulia Magnani, Monica Pedroni, Stefania Maffei, Francesco Mariani.

Si ringrazia la Regione Emilia Romagna per il contributo finanziario.

REGISTRO TUMORI INFANTILI CAMPANIA

tel: +39 081 2205200 – 2205208
e-mail: rti.campania@santobonopausilipon.it
<http://www.santobonopausilipon.it/content/registro-tumori-infantili-regione-campania-rtic>

Francesco Vetrano, Camilla Cali, Patrizia Piga, Fabio Savoia, Marcella Sessa.

Si ringraziano i dottori Eugenio Bruno e Monica Pica per il supporto informatico e statistico, la Rete di registrazione Oncologica della Regione Campania, il personale di tutti gli Ospedali Regionali e dei Centri AIEOP, in particolare, del Dipartimento di Oncologia dell'Ospedale Pediatrico Santobono-Pausilipon e del Dipartimento di Pediatria dell'AOU Luigi Vanvitelli.

REGISTRO TUMORI INFANTILI E NEGLI ADOLESCENTI REGIONE MARCHE

Scuola in Scienze del farmaco e dei prodotti della salute – Centro Ricerche Igienistiche e Sanitarie Ambientali, Università di Camerino
Via Madonna delle Carceri 9, 62032 Camerino (MC)
tel: +39 0737 402400 / 402409 – fax: +39 0737 402416
e-mail: iolanda.grappasonni@unicam.it

Iolanda Grappasonni, Cristiana Pascucci.

7 Key points

Massimo Di Maio

Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino – AO Ordine Mauriziano, Torino
massimo.dimaio@unito.it

Incidenza

- Si stima che nel 2020 in Italia si verifichino circa 1.000 nuovi casi al giorno di tumore (esclusi i carcinomi della cute), che corrispondono, nel corso dell'anno, a circa 377.000 nuove diagnosi, di cui circa 195.000 (52%) fra gli uomini e circa 182.000 (48%) fra le donne.
- Considerando l'intera popolazione, escludendo i carcinomi della cute, le sedi tumorali più frequenti sono: mammella (15% dei tumori), colon-retto (11%), polmone (11%), prostata (10%) e vescica (7%).
- Esclusi i carcinomi della cute, i 5 tumori più frequentemente diagnosticati fra gli uomini sono quelli di prostata (19%), polmone (14%), colon-retto (12%), vescica (11%) e rene (5%); tra le donne invece i 5 tumori più frequenti sono: mammella (30%), colon-retto (11%), polmone (7%), tiroide e corpo dell'utero (5%).

Mortalità

- Nel 2020, si stima che in Italia i tumori saranno la causa di morte per 101.900 maschi e 81.300 femmine.

Sopravvivenza

- Complessivamente le donne hanno una sopravvivenza a 5 anni del 63%, migliore rispetto a quella degli uomini (54%), in gran parte legata al fatto che nelle donne il tumore più frequente è quello della mammella, caratterizzato mediamente da una buona prognosi.
- Il gruppo di neoplasie a più alta sopravvivenza include alcune patologie che possono fruire ormai da tempo di diagnosi tempestive e terapie efficaci (es. testicolo, linfoma di Hodgkin). Per altre patologie, concorrono all'alta sopravvivenza (oltre ai progressi terapeutici) strategie diagnostiche sempre più sensibili, dai programmi di screening organizzato di dimostrata appropriatezza (mammella) a quelli di screening spontanei che si associano anche a rischio di sovradiagnosi e sovratrattamento (es. prostata, tiroide).

- Tra i tumori oggetto di screening di provata efficacia, si segnala il progressivo miglioramento prognostico dei tumori del colon-retto (dal 52% di sopravvivenza relativa a 5 anni negli anni '90 al 65% per le diagnosi fino al 2009), integrato dalla diminuzione dell'incidenza, grazie alla diagnosi e al trattamento delle lesioni pre-maligne identificate allo screening.
- Permane un gruppo di patologie spesso già in stadio avanzato al momento della diagnosi e ad alta letalità (sistema nervoso centrale, fegato, polmone, esofago, mesotelioma, pancreas) con scadenti sopravvivenze a 5 anni dalla diagnosi.

Prevalenza

- Nella popolazione italiana si stima che nel 2020 circa 3,6 milioni di persone vivano dopo una diagnosi di tumore, pari al 6% della popolazione italiana (un italiano su 17). Questo numero rappresenta un aumento del 36% rispetto a 10 anni fa.
- Le donne viventi con pregressa diagnosi di tumore sono più di 1,9 milioni, mentre gli uomini quasi 1,7 milioni. Anche se il limite temporale dalla diagnosi per indicare la guarigione è variabile da tumore a tumore e tra maschi e femmine, è stato stimato che oltre la metà delle donne cui è stato diagnosticato un tumore sono guarite o destinate a guarire (frazione di guarigione del 52%). Tra gli uomini, tale percentuale è più bassa (39%) a causa della maggior frequenza di tumori a prognosi più severa.

Incidenza: andamenti dei tumori in Italia dal 2008 al 2016

- Il numero stimato di nuove diagnosi di tumore in Italia nel 2020 (377.000) è pressoché invariato da alcuni anni, frutto di andamenti diversi nel tempo delle singole sedi tumorali.
- I trend temporali evidenziano che, in Italia, l'incidenza dei tumori ha mostrato nel periodo 2008-2016 un calo significativo per gli uomini sopra i 50 anni di età, circa -1,5% l'anno. Tra le donne, nel complesso, un aumento è stato documentato tra il 2008 e il 2016 (+1,3% l'anno).
- Il numero stimato di decessi per tumore nel 2020 è di poco aumentato (poco più di 183.000), a causa dell'invecchiamento della popolazione, rispetto a quello documentato per il 2017 dall'ISTAT (poco più di 180.000).
- I tassi di mortalità per tutti i tumori appaiono in diminuzione in entrambi i sessi (-6% nei maschi, -4% nelle femmine) con riduzioni ancor più marcate nel caso dei tumori prostatici (-15% rispetto al 2015). In controtendenza il tasso di mortalità per il tumore polmonare nelle donne, che appare in incremento del 5,2% (nei maschi si riduce dell'11,2%) e che evidenzia ancora di più il lavoro che deve essere fatto in termini di prevenzione primaria e di informazione e formazione della popolazione.

**Gli “insuccessi”:
quali tumori
sono in
aumento?**

- Risultano molto aumentati, sia nei maschi sia nelle femmine, i tassi di incidenza per il melanoma (questo è imputabile a una maggiore esposizione ai raggi ultravioletti) e per il tumore del pancreas. Tra le donne, si conferma l'aumento di incidenza del tumore del polmone (correlato alla maggior diffusione del fumo nel sesso femminile rispetto al passato).
- L'incidenza del melanoma è aumentata in modo rilevante negli ultimi 10 anni. L'incidenza stimata per il 2020 è pari a 14.863 nuovi casi, in incremento del 15% rispetto al dato del 2011 e del 12% rispetto alla stima fatta nel 2011 per il 2020. È vero che tale incremento è da attribuirsi, in parte, ad un maggior numero di diagnosi legato alla maggior attenzione alla patologia ed alla disponibilità di migliori strumenti diagnostici. Va anche sottolineato che il riscontro di lesioni in fase più iniziale e il miglioramento delle terapie disponibili ha modificato la sopravvivenza a 5 anni per tale patologia, con un aumento di circa il 15% negli ultimi decenni. Un ulteriore miglioramento è atteso non appena saranno disponibili dati a 5 anni su larga scala dei pazienti trattati con le più moderne terapie target e con immunoterapia, i cui risultati negli studi clinici evidenziano possibili benefici a lungo termine anche per i pazienti affetti da malattia in stadio più avanzato.
- Per quanto riguarda il tumore del polmone, l'andamento dell'incidenza è differente tra il sesso maschile, in cui si osserva una importante riduzione, e il sesso femminile, in cui si evidenzia purtroppo un aumento. Tale differente andamento è legato all'andamento dell'abitudine al tabagismo, che negli ultimi anni è fortunatamente diminuita tra i maschi, ma aumentata tra le femmine, specialmente giovani.

**I “successi”:
quali tumori
sono in calo?**

- Risultano ridotti i tassi di incidenza in entrambi i sessi per i tumori dello stomaco (dato ormai evidenziato in riduzione progressiva da diversi anni) e per il tumore del fegato (dove potrebbe essere ipotizzato un effetto della vaccinazione anti epatite B e dei trattamenti anti-epatite C).
- Risultano anche in riduzione le neoplasie prostatiche verosimilmente per il minor uso di PSA come test di screening.
- Si osserva un'importante riduzione del tasso di incidenza nel tumore del polmone nei maschi, imputabile alle campagne di prevenzione primaria contro il tabagismo.
- Si osserva una riduzione progressiva nei tumori gastroenterici, ad eccezione del tumore del pancreas. Particolarmente rilevante appare il caso del colon-retto, in cui risulta evidente l'effetto dello screening, che è in grado, oltre che di individuare tumori in stadio iniziale, di rimuovere lesioni polipoidi precancerose e impedire quindi l'insorgenza dei tumori colo-rettali. Nel 2020, per l'incidenza di tumore del colon-retto è stimata una diminuzione dell'11% rispetto al 2019, del 17,5% rispetto al 2017, del 20% rispetto al picco del 2013, e di oltre il 23% rispetto alla previsione stimata nel 2011. Questo importante dato conferma il ruolo della prevenzione primaria dello screening colo-rettale, cui si associa un ulteriore beneficio in prevenzione secondaria che consente una diagnosi in stadio più precoce e, quindi, una maggior sopravvivenza a 5 anni. La sopravvivenza a 5 anni nel carcinoma del colon è infatti aumentata dal 52% degli anni 90 al 65% attuale, anche per effetto del miglioramento dei trattamenti negli stadi più avanzati.

Covid

- Per la tempistica della pandemia rispetto alle tempistiche di acquisizione dei dati, le stime 2020 riportate in questo volume non sono in alcun modo influenzate dalla pandemia.
- I riscontri futuri legati a questo drammatico evento sono ancora tutti da definire.
- Malgrado l'immane mole di pubblicazioni di questo periodo su questo argomento, ancora non si hanno risposte sul reale rischio nei pazienti oncologici, sul reale danno che gli stessi possano aver avuto, quale sarà l'impatto dei ritardi e delle sospensioni di accertamenti e trattamenti sull'esito finale.
- Tali dati, che verosimilmente saranno disponibili solo nel corso dei prossimi mesi (o, in alcuni casi – come la sopravvivenza – solo nei prossimi anni), potrebbero anche avere un impatto epidemiologico ma, al momento, non vi è nessuna dimostrazione che ciò debba avvenire.

Screening e sovradiagnosi

- Per quanto riguarda i programmi di screening, si conferma la differenza tra il Centro-Nord Italia e il Sud in termini di attivazione dei percorsi e di aderenza da parte della popolazione. Considerati i benefici dimostrati dagli screening, questo aspetto merita particolare attenzione e necessità di intervento in termini di investimenti sanitari da parte delle istituzioni.
- Al contrario dei programmi di screening organizzati di dimostrata appropriatezza, gli screening spontanei possono comportare rischi di sovradiagnosi, vale a dire l'identificazione di lesioni tumorali che, seppur confermate istologicamente, non avrebbero avuto un impatto significativo sulla vita del soggetto in assenza di screening. Ciò può verificarsi particolarmente nel caso del tumore della prostata con l'impiego del PSA, e nel caso dei tumori della tiroide con la diffusione di ecografie su persone asintomatiche e l'utilizzo dell'agoaspirato su noduli dubbi, potenzialmente portando a un eccesso di trattamenti chirurgici o di terapia oncologica, con rischio di effetti collaterali, di tossicità e di negativi risvolti economici. È importante ribadire che, per rendere standard una procedura di screening, deve essere chiaramente evidente un rapporto rischio-beneficio a netto favore del beneficio in termini di riduzione della mortalità.

Consiglio Direttivo AIOM 2020

PRESIDENTE

Giordano Beretta

U.O.C. Oncologia Medica – Humanitas
Gavazzeni di Bergamo

PRESIDENTE ELETTO

Saverio Cinieri

U.O.C. Oncologia Medica & Breast Unit –
ASL Brindisi

SEGRETARIO NAZIONALE

Massimo Di Maio

Dipartimento di Oncologia – Università di
Torino – AO Ordine Mauriziano – Torino

TESORIERE NAZIONALE

Antonio Russo

U.O.C. Oncologia Medica – Az. Osp. Univ.
Paolo Giaccone – Dipartimento di Oncologia –
Palermo

CONSIGLIERI NAZIONALI

Rita Chiari

U.O.C Oncologia – AULS S6 Euganea –
Ospedali Riuniti Padova Sud – “M. Teresa
di Calcutta” – Monselice – PD e Ospedale
Immacolata Concezione – Piove di Sacco – PD

Ugo De Giorgi

Oncologia Medica – Istituto Scientifico
Romagnolo IRST IRCCS – Meldola – FC

Lucia Del Mastro

Università di Genova – Breast Unit Ospedale
Policlinico San Martino – Genova

Dario Giuffrida

Oncologia Medica – Istituto Oncologico del
Mediterraneo – Viagrande – CT

Nicla La Verde

S.C. Oncologia Medica – ASST Fatebenefratelli
Sacco – P.O. Luigi Sacco – Milano

Francesco Perrone

S.C. Oncologia Medica – Unità sperimentazioni
cliniche – Istituto Tumori – Fondazione Pascale
– Napoli

Nicola Silvestris

U.O. Oncologia Medica – Ospedale Giovanni
Paolo II – Università degli Studi di Bari – BA

Marcello Tucci

Direttore S.C. Oncologia – Ospedale Cardinal
Massaia – ASL AT – Asti

Consiglio Direttivo AIRTUM 2020

PRESIDENTE

Massimo Ruge

Registro Tumori del Veneto

VICEPRESIDENTI

Stefano Ferretti

Registro Tumori della Romagna – Sede di Ferrara

Sante Minerba

Registro Tumori ASL Taranto

TESORIERE

Arturo Iannelli

Registro Tumori di Salerno

CONSIGLIERI

Paolo Contiero

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori di Milano

Angelo D'Argenzio

Registro Tumori ASL Caserta

Walter Mazzucco

Registro Tumori di Palermo e Provincia

Massimo Vicentini

Registro Tumori di Reggio Emilia

Consiglio direttivo SIAPEC-IAP

PRESIDENTE

Anna Sapino

Direttore Scientifico Istituto di Ricerca sul Cancro FPO-IRCCS, Candiolo (TO) – Direttore del Dipartimento di Scienze Mediche – Università di Torino

PRESIDENTE ELETTO

Filippo Fraggetta

Direttore Anatomia Patologica Azienda Ospedaliera per l'Emergenza "Cannizzaro" – Catania

SEGRETARIO TESORIERE

Emanuela Bonoldi

Direttore SC Anatomia Istologia Patologica e Citogenetica – Dipartimento Medicina di Laboratorio – Niguarda Cancer Center – Milano

CONSIGLIERI

Antonina Parafioriti

Direttore U.O.C. Anatomia Patologica ASST Centro Specialistico Ortopedico Traumatologico Gaetano Pini-Cto P.zza Cardinal A. Ferrari, 1 - 20122 Milano

Gianfranco Zannoni

Professore Associato Direttore di Unità Operativa Dipartimentale di Ginecologia e Patologia Mammaria – Fondazione Policlinico Agostino Gemelli – Università Cattolica del Sacro Cuore di Roma

Ezio Fulcheri

Professore Associato in Anatomia Patologica – Università degli Studi di Genova Responsabile UOSD Patologia Feto Perinatale e Ginecologica IRCCS – Istituto Giannina Gaslini Genova

Emanuela Bonoldi

Direttore SC Anatomia Istologia Patologica e Citogenetica – Dipartimento Medicina di Laboratorio – Niguarda Cancer Center – Milano

RAPPRESENTANTE UNIVERSITARI/IRCCS

Eugenio Maiorano

Professore Ordinario di Anatomia Patologica – Università degli Studi di Bari "Aldo Moro"

RAPPRESENTANTE OSPEDALIERI/PRIVATI

Luca Molinaro

Dirigente Medico Dipartimento di Scienze Mediche - Anatomia Patologica II Città della Salute e della Scienza di Torino – Presidio Molinette, Torino

CONSIGLIERI JUNIORES

Vincenzo L'Imperio

Dirigente Medico Pathology Department ASST Monza, UNIMIB

COMITATO CITOLOGIA

Guido Fadda

Professore Associato di Anatomia Patologica – Università Cattolica del Sacro Cuore – Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS, Roma

Giovanni Negri

Dirigente medico in Anatomia Patologica – Servizio di Anatomia Patologica – Ospedale Centrale di Bolzano

COORDINAMENTO CONSULTA NAZIONALE

Maria Guido

Professore Ordinario Dipartimento di Medicina -DIMED, Università degli Studi di Padova Dipartimento di Anatomia Patologica, diagnostica molecolare e citogenetica – AULSS2 Marca Trevigiana

Luca Saragoni

Dirigente Medico U.O. Anatomia Patologica, ospedale G.B. Morgagni-L. Pierantoni, Forlì

Federico Tallarigo

Direttore UOC Anatomia Patologica
Ospedale San Giovanni di Dio
ASP Crotone

DIREZIONE PATHOLOGICA**Mattia Barbareschi**

Direttore UOM Anatomia ed Istologia
Patologica – Ospedale S. Chiara di Trento

RAPPRESENTANTE APOF**Giacomo Dell'Antonio**

Dirigente coordinatore –
Ospedale San Raffaele di Milano

RAPPRESENTANTE AITIC**Moris Cadei**

Sezione di Anatomia Patologica – Dipartimento
Medicina Molecolare e Traslazionale (DMMT) –
Università degli Studi di Brescia

Si ringrazia per il supporto
incondizionato di

SANOFI GENZYME 

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2020



Associazione Italiana di Oncologia Medica

Via Enrico Nöe, 23 – 20133 Milano
tel. +39 02 70630279
fax +39 02 2360018
aiom.segretario@aiom.it
www.aiom.it



Associazione Italiana Registri Tumori

via Enrico Nöe, 23
(c/o AIOM) – 20133 Milano
tel. 049 8778130
segreteria.airtum@registri-tumori.it



Società Italiana di Anatomia Patologica
e di Citopatologia Diagnostica

Piazza dell'Ospedale Maggiore 3 – 20162 Milano
presidente@siapec.it – segretario@siapec.it

Segreteria SIAPEC
Via Filippo Cordova 94 – 90143 Palermo
tel. +39 091 306887
segreteria@siapecservizi.it

Da 10 anni lo sforzo comune di AIRTUM ed AIOM, cui si sono successivamente aggiunti Fondazione AIOM, PASSI e SIAPEC-IAP, cerca di fornire dati epidemiologici a sostegno dei clinici, della popolazione e delle Istituzioni per conoscere, organizzare e gestire la problematica oncologica. Nelle prime 8 edizioni, il volume è stato unico per operatori e pazienti, mentre dalla nona edizione – nel 2019 – è stata redatta anche una versione semplificata dedicata alla popolazione generale. Questa decima edizione si caratterizza per un'ulteriore forte differenziazione tra i due volumi.

Più tecnico e complesso il documento per gli operatori, associato a dettagliati elementi di statistica, più divulgativa la versione per i pazienti. Pertanto, *I numeri del cancro 2020*, nel formato per gli operatori, si caratterizza per una maggiore attenzione ai numeri rispetto alle edizioni precedenti, snellendo la parte clinica riportata nei capitoli delle neoplasie per sede di insorgenza.

I numeri e gli andamenti della patologia neoplastica, analizzati in questo libro, possono diventare un riferimento in sanità pubblica in merito a scelte e programmazioni future, che dovranno tener conto della necessità di investimenti importanti in termini di prevenzione primaria, per poter ridurre il rischio di ammalarsi di tumore. Il cancro è, infatti, la patologia cronica potenzialmente più prevenibile e oggi anche più curabile.