

# I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2015



 **Intermedia** EDITORE

Via Malta 12/B – 25124 Brescia

Tel. 030.226105 – fax. 030.2420472

[intermedia@intermedianews.it](mailto:intermedia@intermedianews.it) – [www.medinews.it](http://www.medinews.it)

# Prefazione

La conoscenza epidemiologica in campo oncologico, cioè dei numeri del cancro, non può mancare nel bagaglio culturale degli operatori sanitari e, oggi, il riconoscimento di un ruolo attivo e di matura consapevolezza anche dei cittadini, dei pazienti e delle loro associazioni richiede che anche questi attori abbiano a disposizione strumenti non complessi, ma chiari e affidabili dai cui trarre informazioni. Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2015? Saranno più colpiti gli uomini o le donne? Quanti saranno i decessi? Esistono differenze nella incidenza, mortalità e sopravvivenza tra Nord, Centro e Sud? A tutte queste domande contribuisce a rispondere il volume “I numeri del cancro in Italia 2015”, un libro prezioso che presenta dati significativi, aggiornati e validati.

I tumori rappresentano un'enorme realtà multidimensionale, non solo confinata agli aspetti clinico-assistenziali e di ricerca, ma anche e inevitabilmente gravata da rilevanti ricadute sui malati e i loro familiari (nella sfera affettiva, psicologica, familiare, sociale, lavorativa, etc...). Ai bisogni di queste persone bisogna dare risposte, garantire in modo omogeneo in tutto il Paese terapie e prestazioni appropriate, assistenza territoriale e domiciliare. È necessario fare una buona programmazione in sanità, dare concretezza a quanto contenuto nel Patto della salute condiviso un anno fa con le Regioni.

Grazie allo straordinario lavoro eseguito in campo oncologico, oggi possiamo porci l'obiettivo di impostare un approccio integrato e multidisciplinare nella strategia di controllo dei tumori, che deve tenere conto insieme della prevenzione, delle terapie e della riabilitazione. Questo processo, determinato dai positivi risultati di guarigione e di aumentata sopravvivenza di una platea sempre più vasta di cittadini, deve assicurare ai pazienti condizioni certe di ripresa non solo in termini clinici, ma anche sociali e lavorativi. Sono circa tre milioni gli italiani che hanno vissuto l'esperienza della malattia.

Non bisogna dimenticare che il lavoro, oltre a rappresentare uno strumento di sostentamento economico, può rivestire per il paziente un fon-

damentale sostegno psicologico, garantendogli il pieno recupero del suo ruolo produttivo e sociale, sempre che tutto ciò avvenga attraverso una organizzazione adeguata alle sue esigenze, alle cure mediche e ai controlli sanitari nelle migliori condizioni possibili.

Altro importante obiettivo è quello di sviluppare e garantire un'assistenza adeguata sul territorio, vicino al domicilio del malato. 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, le famiglie e le associazioni con la loro forte capacità di "prenderci cura".

Un ruolo strategico è svolto proprio dal volontariato, considerato un'autorevole risorsa. In particolare, quello in campo oncologico si caratterizza per una realtà vastissima di organizzazioni, reti, generazioni diverse che si incontrano e promuovono legami sociali, che si uniscono in una cultura di solidarietà e di supporto delle categorie più deboli, condividendo con i pazienti e i familiari un percorso spesso complicato ma fonte di costante crescita.

Il richiamo all'attenzione nei confronti dei più fragili si traduce nella pubblicazione anche in un capitolo dedicato ai tumori fra gli immigrati che rappresenta uno strumento in più a disposizione di tutti coloro che sono chiamati a curare queste persone. Quando si parla di terapie o di screening, al centro di tutto si trova la persona, l'individuo che ha bisogno di essere assistito al meglio.

Ringraziando AIOM e AIRTUM per lo sforzo compiuto, non posso che augurarmi un'ampia diffusione dell'opera.

**Beatrice Lorenzin**

*Ministro della Salute*

Roma, settembre 2015

# Introduzione

“I numeri del cancro in Italia” di AIOM e AIRTUM raggiungono nel 2015 il quinto volume a testimoniare la collaborazione e la condivisione di un importante Progetto tra le due Società Scientifiche. Questo nuovo Rapporto si presenta puntuale alla scadenza annuale come strumento, ormai conosciuto e atteso, per un aggiornamento sull’Oncologia nel nostro Paese, offrendo misure epidemiologiche e interpretazioni cliniche.

Si conferma, anche per questo volume, l’apprezzamento del Ministero della Salute per la collaborazione AIOM e AIRTUM. La prefazione del Ministro Lorenzin ci onora come segno di riconoscimento di questo strumento. Allo stesso modo l’utilizzo sempre più frequente dei dati e delle informazioni riportate nel volume “I numeri del cancro in Italia” da parte della comunità scientifica e dei mezzi di comunicazione, indica che l’obiettivo di AIOM e di AIRTUM di riuscire a rispondere, con rigore e professionalità senza eccedere nel tecnicismo, ad un bisogno informativo è stato raggiunto.

Il primo risultato da sottolineare dei nuovi dati è la conferma dell’andamento in riduzione della mortalità, nei due sessi, per il complesso dei tumori e per molti dei tumori a più elevato impatto. Questo risultato mostra che l’azione del Sistema Sanitario Nazionale è efficace, ed è questo un risultato della strategia combinata di interventi di prevenzione primaria che riducono l’esposizione ai fattori oncologici e quindi il numero di nuovi ammalati, di interventi di prevenzione secondaria con un’anticipazione della diagnosi in fase più efficacemente aggredibile dai trattamenti, e di terapie più efficaci e più estesamente accessibili. Questi diversi aspetti trovano approfondimenti in capitoli tematici del Rapporto 2015. È stato aggiornato il capitolo sul fumo di sigaretta, che ancora interessa un terzo degli italiani e un quarto delle italiane. Viene anche descritto in dettaglio, fra i fattori di rischio, il ruolo svolto dall’amianto in campo oncologico. Un nuovo approfondimento riguarda lo stato dello screening mammografico per il tumore della mammella nel nostro Paese, che mostra ancora criticità di diffusione e partecipazione nelle aree del Meridione rispetto a quelle del Centro-Nord.

Gli approfondimenti per sede tumorale vengono aggiornati e si arricchiscono di due nuovi contributi, per il mesotelioma e per i tumori del di-

stretto testa-collo. Nei capitoli sede-specifici sono puntualmente riportate, insieme agli indicatori di frequenza e gravità, le strategie terapeutiche più aggiornate, che evidenziano una crescente disponibilità, per le diverse neoplasie, di trattamenti rivolti a sottogruppi sempre meglio definiti di pazienti.

La sopravvivenza per tumore si presenta in Italia, per molte sedi tumorali, a livelli pari o superiori a quelli medi europei. Quest'anno è proprio il confronto fra il nostro Paese e gli altri del nostro continente a permettere una migliore e più obiettiva valutazione del buon livello e sviluppo del nostro Sistema Sanitario Nazionale. Nonostante la mortalità sia in riduzione e la sopravvivenza in aumento, le malattie oncologiche si confermano un fenomeno estremamente rilevante, con una domanda di assistenza per il nostro Sistema Sanitario che arriva dai 363.000 nostri concittadini che avranno in questo anno una diagnosi tumorale, ma anche dai circa 3.000.000 di italiani che hanno avuto questa esperienza nella loro vita e che per questo si sottopongono a visite periodiche di controllo ed esprimono nuovi e differenti bisogni socio-sanitari.

L'invecchiamento della popolazione italiana contribuisce a rendere più consistente il *burden* di malattia tumorale. Anche se gli uomini si ammalano meno e le donne presentano un andamento stabile dell'incidenza, l'invecchiamento costante della popolazione agisce da amplificatore del carico di assistenza oncologica. Invecchiare significa morire più tardi, ed è quindi un segno positivo di efficacia del nostro sistema socio-sanitario, ma una popolazione più anziana manifesta maggiormente le patologie, anche tumorali, legate all'età avanzata.

Tra le novità di questo contributo segnaliamo un capitolo che affronta gli effetti dell'immigrazione crescente nel nostro Paese, anche in campo oncologico, indicando nel tumore della cervice uterina uno specifico target d'intervento.

Il nostro augurio è che anche questo quinto volume raccolga l'apprezzamento dei precedenti, spronando così gli oncologi di AIOM e gli epidemiologi di AIRTUM a continuare nella loro collaborazione per rispettare, rinnovare e arricchire questo appuntamento annuale con l'informazione in campo oncologico nel nostro Paese.

**Carmine Pinto**  
*Presidente AIOM*

**Emanuele Crocetti**  
*Segretario AIRTUM*

## Gruppo di lavoro AIOM-AIRTUM

### **AIOM**

#### **Stefania Gori**

*Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria di Negrar (Negrar, VR)*

#### **Giuseppe Altavilla**

*Azienda Ospedaliero-Universitaria di Messina*

#### **Paolo Ascierto**

*Istituto Nazionale Tumori di Napoli – Fondazione G. Pascale*

#### **Giovanni Bernardo**

*Istituto Cura Città di Pavia*

#### **Sergio Bracarda**

*Azienda USL 8 di Arezzo*

#### **Vanna Chiarion Sileni**

*Istituto Oncologico Veneto IRCCS di Padova*

#### **Massimo Di Maio**

*Azienda Ospedaliero-Universitaria San Luigi Gonzaga di Orbassano (TO)*

#### **Massimo Federico**

*Università di Modena – Centro Oncologico Modenese*

#### **Maria Teresa Ionta**

*Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari*

#### **Domenica Lorusso**

*Istituto Nazionale Tumori di Milano*

#### **Marco Merlano**

*Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle di Cuneo, ospedale d'insegnamento*

#### **Silvia Novello**

*Università di Torino presso Azienda Ospedaliero-Universitaria di Orbassano (TO)*

#### **Sandro Pignata**

*Istituto Nazionale Tumori di Napoli – Fondazione G. Pascale*

#### **Carmine Pinto**

*Arcispedale S.Maria Nuova-IRCCS di Reggio Emilia*

#### **Giovanni Rosti**

*ULSS 9 di Treviso*

**Giuseppe Tonini**

*Università Campus Bio-Medico di Roma*

**Valter Torri**

*Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" di Milano*

## **AIRTUM**

**Emanuele Crocetti**

*Registro Tumori della Romagna*

**Susanna Busco**

*Registro Tumori della provincia di Latina*

**Carlotta Buzzoni**

*Registro Tumori Toscano*

**Fabio Falcini**

*Registro Tumori della Romagna*

**Stefano Ferretti**

*Registro Tumori dell'Area Vasta Emilia Centrale*

**Diego Serraino**

*Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia*

**Marco Zappa**

*Osservatorio nazionale screening*

**AIRTUM Working Group**



## Indice

---

Prefazione	3
Introduzione	5
Gruppo di lavoro AIOM-AIRTUM	7
<b>1. Dati generali</b>	
Cos'è il cancro?	11
Il cancro può essere prevenuto?	
Le cause del cancro e il rischio attribuibile	12
Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?	13
Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2015?	15
Quali sono i tumori più frequenti?	16
Quanti sono i decessi per tumore in Italia?	16
Qual è l'effetto dell'età della popolazione e del suo invecchiamento sul numero di diagnosi di tumore?	20
Qual è la sopravvivenza dei pazienti con tumore?	25
Come cambia la sopravvivenza a distanza dalla diagnosi di tumore?	28
<b>2. Dati di prevalenza</b>	
Cos'è la prevalenza?	31
Quanti sono gli italiani che convivono con la diagnosi di tumore?	31
Qual è la prevalenza oggi?	32
Quanti sono i pazienti guariti?	35
Discussione, conclusioni e conseguenze	37
<b>3. La sopravvivenza per tumore. Confronto fra Italia ed Europa</b>	41
<b>4. Gli andamenti temporali</b>	
Gli andamenti temporali di incidenza e mortalità	47
<b>5. Confronti geografici nazionali</b>	
Incidenza	71
Mortalità	73
Sopravvivenza	73
Prevalenza	79
<b>6. Neoplasie per singole sedi</b>	
Mammella femminile	81
Prostata	88

Polmone	95
Colon e retto	101
Stomaco	107
Pancreas esocrino	111
Fegato	114
Ovaio	117
Rene	124
Vescica	131
Tiroide	135
Esofago	140
Utero	146
Melanoma	158
Testicolo	166
Testa e collo	171
Mesotelioma	176
<b>7. Fattori di rischio: amianto</b>	<b>183</b>
<b>8. L'incidenza di secondi tumori in pazienti oncologici in Italia</b>	<b>189</b>
<b>9. Fumo di sigarette e tumori: update</b>	<b>193</b>
<b>10. Dati regionali</b>	<b>203</b>
<b>11. Lo screening oncologico: la mammella</b>	<b>207</b>
Organizzazione dei programmi	208
Differenze geografiche	211
Efficacia dello screening mammografico	211
<b>12. I tumori nella popolazione immigrata</b>	<b>215</b>
Il rischio oncologico	216
Il tumore della cervice uterina	217
La prevenzione oncologica	218
<b>13. Fonti e metodologia</b>	
I Registri Tumori di popolazione	221
Note relative ai metodi impiegati	226
<b>14. Key-points</b>	<b>229</b>

# 1 Dati generali

## Cos'è il cancro?

---

Per cancro, tumore, malattia neoplastica si intende un insieme di circa 200 malattie caratterizzate dalla crescita cellulare incontrollata, svincolata dai normali meccanismi di controllo dell'organismo, e identificate come tali dalla Classificazione Internazionale delle Malattie per l'Oncologia (ICD-O).

La possibilità che una cellula normale acquisisca la capacità di proliferare in modo incontrollato dipende da una serie di fattori, **interni ed esterni**, che, agendo spesso in modo sinergico e prolungato nel tempo, determinano delle progressive alterazioni di tipo genetico, morfologico e funzionale. I fattori **interni** non sono generalmente modificabili perché caratteristici delle cellule dell'organismo (e in alcuni casi trasmissibili alla progenie): mutazioni genetiche, ormoni, funzionalità dell'apparato immunitario. Al contrario, i fattori **esterni**, legati sia all'ambiente di vita e di lavoro (es.: agenti infettivi, prodotti chimici, radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, ecc.) nonché allo stile di vita delle persone (ad esempio: alimentazione, livello di attività fisica, fumo) possono essere modificati attraverso specifici interventi di prevenzione la cui efficacia è ampiamente dimostrata.

Il nostro organismo è in grado, attraverso processi di riparazione e attivazione del sistema immunitario, di contrastare i processi di trasformazione, ma, quando questa capacità viene meno, la cellula si trasforma, attraverso varie tappe, in cellula tumorale. La continua proliferazione e la progressiva perdita della differenziazione cellulare, sia dal punto di vista morfologico che funzionale, porta allo sviluppo di aggregati cellulari di dimensioni tali da divenire clinicamente sintomatici, interferendo sia con l'organo di partenza che con gli organi attigui, fino ad acquisire la capacità di migrare in altri organi colonizzandoli (disseminazione metastatica). In alcuni casi la metastasi è la prima manifestazione del cancro, e a volte la perdita della differenziazione cellulare può essere tale da rendere difficile se non impossibile riconoscere l'organo di origine delle cellule disseminate.

La possibilità che questo meccanismo possa originare dalle cellule di un grande numero di tessuti o apparati rende conto dell'eterogeneità delle malattie neoplastiche. Quando la cellula, pur avendo acquisito la capacità di proliferare, non acquisisce la capacità di colonizzare altri tessuti rimanendo confinata

all'organo di origine, la neoplasia viene definita benigna. Ma, pur non avendo la capacità di metastatizzare, alcune di queste neoplasie benigne, una volta asportate, tendono a ripresentarsi nella stessa sede.

## Il cancro può essere prevenuto? Le cause del cancro e il rischio attribuibile

---

I continui progressi scientifici contro le malattie neoplastiche riguardano tutti i settori della ricerca biomedica oncologica con trasferimenti delle scoperte, sempre più tempestivi, nei settori della diagnosi, della cura e della prevenzione dei tumori.

È noto da molto decenni che i tumori sono in larga parte prevenibili con azioni individuali e collettive, un fatto ufficialmente riconosciuto per la prima volta nel 1964 dall'Organizzazione Mondiale della Sanità. Nel 1980, una ricerca curata da Doll e Peto per conto del governo degli Stati Uniti d'America e pubblicata in Italia nel 1983 ("Le Cause del Cancro", Il Pensiero Scientifico Editore, 1983 – traduzione italiana a cura di Silvia Franceschi e Carlo La Vecchia) stabiliva le prime stime della quota di tumori potenzialmente evitabili in quanto attribuibili a fattori di rischio ben identificati.

Da allora, usando metodologie biostatistiche sempre più raffinate, molte ricerche epidemiologiche hanno contribuito a identificare e ad aggiornare il ruolo dei fattori di rischio e a quantificare il loro impatto sull'insorgenza dei tumori. Provenendo da dati raccolti in popolazioni e tempi diversi, le stime prodotte presentano variazioni anche sostanziali.

Un esempio di tale eterogeneità è mostrato nella Tabella 1, dove sono elencate le percentuali di tumori attribuibili ai principali fattori di rischio negli USA (nel 2012) e nel Regno Unito (nel 2010). Come si può vedere, ci sono notevoli differenze per quanto riguarda l'impatto del fumo (dal 33% negli USA al 19% nel Regno Unito), della dieta, del peso corporeo, e dell'attività fisica che assommano al 30% negli USA e al 15% nel Regno Unito. Queste differenze sono ascrivibili sia ai diversi tassi di incidenza delle patologie neoplastiche, che alla diversa diffusione dei fattori di rischio nelle popolazioni in esame (oltre che a diversi metodi di stima).

È importante, tuttavia, che il concetto di rischio attribuibile e la conseguente stima quantitativa della misura di tumori potenzialmente prevenibili entri a far parte delle attuali conoscenze. Questo rafforza la consapevolezza dell'importanza relativa dei vari fattori di rischio, e delle priorità degli interventi di prevenzione primaria e della sempre maggiore necessità anche di un intervento culturale su gruppi di popolazione, per una maggior consapevolezza verso scelte di salute.

Fattore di rischio	Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio	
	USA, 2012*	Regno Unito, 2010**
	%	%
Tabacco	33	19
Dieta	5	9
Sovrappeso, obesità	20	5
Inattività fisica	5	1
Abuso di bevande alcoliche	3	4
Fattori occupazionali	5	4
Infezioni	8	3
Radiazioni ionizzanti e esposizione a raggi UV	2	5
Inquinamento ambientale	2	-

**TABELLA 1.** Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio.

\* American Association for Cancer Research – AACR Cancer Progress Report 2013.  
Available at: [www.cancerprogressreport.org](http://www.cancerprogressreport.org) Accessed 12/05/2014

\*\* DM Parkin1, L Boyd, LC Walker. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. Br J Cancer. 2011 December 6; 105



## Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?

La probabilità teorica individuale di avere una diagnosi oncologica nel corso della vita (per convenzione, si considera l'intervallo di tempo che va dalla nascita agli 84 anni), viene espressa da una misura chiamata “rischio cumulativo”.

Questa misura viene espressa attraverso il numero di persone che probabilisticamente sarebbe necessario seguire nel corso della loro vita, in assenza di decessi, perché una di queste abbia una diagnosi di tumore. Nella Tabella 2 il rischio cumulativo è espresso per le principali sedi tumorali e per tutti i tumori.

Considerando il rischio cumulativo di avere una diagnosi di qualunque tumore, questa probabilità riguarda un uomo ogni due e una donna ogni tre nel corso della loro vita.

Tanto più il tumore è frequente, tanto minore sarà il numero di persone da seguire per riscontrarne una affetta da tumore: una donna ogni 9 ha la probabilità di ammalarsi di tumore della mammella, un uomo ogni 8 ha la probabilità di ammalarsi di tumore della prostata. Per quanto riguarda il tumore del polmone, un uomo ogni 10 e una donna ogni 38 avranno la probabilità di ammalarsi di questo tumore, mentre un uomo su 11 e una donna su 18 di un tumore del colon-retto. Per i tumori rari, è ovviamente necessario seguire una popolazione molto numerosa per osservare almeno un caso: ad esempio, per osservare un caso di sarcoma di Kaposi, bisogna seguire il percorso di vita di circa 489 uomini e 1.653 donne.

Sede		
	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	40	187
Esofago	184	685
Stomaco	32	66
Colon-retto	11	18
Colon	16	25
Retto	34	63
Fegato	33	90
Colecisti e vie biliari	139	150
Pancreas	52	67
Polmone	10	38
Osso	910	1299
Cute (melanomi)	70	88
Mesotelioma	229	788
Sarcoma di Kaposi	489	1653
Tessuti molli	290	440
Mammella	648	9
Utero (cervice)		170
Utero (corpo)		49
Ovaio		76
Prostata	8	
Testicolo	202	
Rene, vie urinarie**	40	93
Parenchima	49	108
Pelvi e vie urinarie	222	690
Vescica***	14	80
Sistema nervoso centrale	98	140
Tiroide	148	53
Linfoma di Hodgkin	306	356
Linfoma non-Hodgkin	45	63
Mieloma	106	151
Leucemie	62	103
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	2	3

**TABELLA 2.** Numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita (da 0 a 84 anni) per trovarne uno che sviluppi un tumore, per sesso e tipo tumorale. Pool Airtum 2007-2011.

\* comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe

\*\* comprende rene, pelvi e uretere.

\*\*\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

	♂	♀
Sede	Maschi	Femmine
<b>Vie aerodigestive superiori*</b>	7.000	2.200
Esofago	1.300	600
Stomaco	8.200	5.500
Colon-retto	29.100	22.800
Colon	19.800	16.500
Retto	9.400	6.500
Fegato	8.500	3.800
Colecisti e vie biliari	2.200	2.500
Pancreas	5.900	6.600
Polmone	29.400	11.700
Osso	300	300
Cute (melanomi)	5.900	5.400
Mesotelioma	1.400	500
Sarcoma di Kaposi	600	300
Tessuti molli	1.100	900
Mammella	300	47.900
Utero (cervice)		2.100
Utero (corpo)		8.200
Ovaio		4.800
Prostata	35.200	
Testicolo	2.300	
Rene, vie urinarie**	8.300	4.300
Parenchima	6.800	3.600
Pelvi e vie urinarie	1.200	700
Vescica***	21.100	4.900
Sistema nervoso centrale	3.200	2.500
Tiroide	4.100	11.300
Linfoma di Hodgkin	1.300	1.100
Linfoma non-Hodgkin	7.000	6.000
Mieloma	2.900	2.400
Leucemie	4.800	3.500
<b>Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute</b>	<b>194.400</b>	<b>168.900</b>

**TABELLA 3.**

Numero di nuovi casi tumorali, totale e per alcune delle principali sedi, stimati per il 2015 (Popolazione italiana residente da previsioni ISTAT – www.demo.istat.it).

\* comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe

\*\* comprende rene, pelvi e uretere.

\*\*\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

## Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2015?

È possibile stimare che nel 2015, in Italia, verranno diagnosticati poco più di 363.000 nuovi casi di tumore maligno di cui circa 194.000 (54%) negli uomini e circa 169.000 (46%), nelle donne (Tabella 3), oltre ai carcinomi della cute

(vale a dire i tumori della cute diversi dal melanoma) che, per le loro peculiarità biologiche e cliniche e per la difficoltà di stimarne esattamente il numero (orientativamente circa 70.000 casi, 40.000 nei maschi e 30.000 nelle femmine), vengono conteggiati separatamente.

La frequenza con cui vengono diagnosticati i tumori (escludendo i carcinomi della cute) è in media 6-7 nuovi casi ogni 1.000 uomini e 5 casi ogni 1.000 donne ogni anno, quindi nel complesso circa 6 casi ogni 1.000 persone. Si può affermare che mediamente, ogni giorno, in Italia quasi 1.000 persone si ammalano di tumore.

## Quali sono i tumori più frequenti?

Nella popolazione nel suo complesso, il tumore della mammella è diventato il tumore più frequente (14% del totale), seguito dal tumore del colon retto (13%); seguono il tumore della prostata (11%), il tumore del polmone (11%), e i tumori della vescica (7%) come riportato nella Tabella 4 (nel calcolo delle percentuali sono esclusi i carcinomi della cute, per i motivi sopra ricordati).

Considerando la frequenza rispetto al sesso, il 20% dei tumori diagnosticati negli uomini è rappresentato dal tumore della prostata; seguono il tumore del polmone (15%), il tumore del colon-retto (14%), il tumore della vescica (11%) e il tumore dello stomaco (5%). Il tumore della mammella è il tumore più frequentemente diagnosticato nella donna (29% di tutti i tumori), seguito dai tumori del colon-retto (13%), del polmone (6%), della tiroide (5%) e del corpo dell'utero (5%).



Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata [20%]	Mammella [29%]	Mammella [14%]
2°	Polmone [15%]	Colon-retto [13%]	Colon retto [13%]
3°	Colon-retto [14%]	Polmone [6%]	Prostata [11%]
4°	Vescica* [11%]	Tiroide [5%]	Polmone [11%]
5°	Stomaco [5%]	Utero corpo [5%]	Vescica [7%]

**TABELLA 4.** Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Pool Airtum 2007-2011.

\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

## Quanti sono i decessi per tumore in Italia?

I dati dell'Istituto nazionale di statistica (ISTAT) indicano per il 2012 (ultimo anno al momento disponibile) in circa 177.000 i decessi attribuibili a tumore – tra gli oltre 600.000 decessi verificatisi in quell'anno. I tumori sono la seconda causa di morte (29% di tutti i decessi), dopo le malattie cardio-circolatorie (38%). Nel sesso maschile, tumori e malattie cardio-circolatorie causano ap-



prossimativamente lo stesso numero di decessi; nel sesso femminile il peso delle malattie cardio-circolatorie è più rilevante rispetto ai tumori (41% vs 24%).

Nella Tabella 5 sono riportati i numeri di decessi registrati dall'ISTAT nel 2012.



Cause di morte	Maschi	Femmine	Totale
<b>Tumore</b>	99.792	77.559	177.351
<b>Tumori maligni</b>	95.461	73.716	169.177
Tumori maligni delle labbra, cavità orale e faringe	2.002	841	2.843
Tumori maligni dell'esofago	1.366	449	1.815
Tumori maligni dello stomaco	5.811	4.189	10.000
Tumori maligni del colon-retto e dell'ano	10.406	8.796	19.202
Tumori maligni del fegato e dei dotti biliari intraepatici	6.638	3.478	10.116
Tumori maligni del pancreas	5.154	5.568	10.722
Tumori maligni della laringe	1.410	169	1.579
Tumori maligni della trachea/bronchi/polmoni	24.885	8.653	33.538
Melanomi maligni della cute	1.080	801	1.881
Tumori maligni del seno	133	12.004	12.137
Tumori maligni dell'utero		2.882	2.882
Tumori maligni dell'ovaio		3.251	3.251
Tumori maligni della prostata	7.282		7.282
Tumori maligni del rene	2.122	1.177	3.299
Tumori maligni della vescica	4.475	1.252	5.727
Tumori maligni dell'encefalo e altro SNC	2.215	1.852	4.067
Tumori maligni della tiroide	257	333	590
<b>Linfomi</b>	2.696	2.375	5.071
<b>Leucemie</b>	3.493	2.766	6.259

**TABELLA 5.** Numero di decessi per causa e per sesso osservati in Italia durante l'anno 2012. ISTAT 2012.

Dei 177.351 decessi per tumore verificatisi nel 2012, quasi 100.000 hanno riguardato gli uomini e oltre 77.000 le donne.

La frequenza dei decessi causati dai tumori nelle aree italiane coperte da Registri Tumori è, in media, ogni anno, di circa 3,5 decessi ogni 1.000 uomini e di circa 2,5 decessi ogni 1.000 donne. In totale, quindi, circa 3 decessi ogni 1.000 persone. Si può affermare che, mediamente, ogni giorno oltre 485 persone muoiono in Italia a causa di un tumore.

I dati riguardanti le aree coperte dai Registri Tumori indicano come prima causa di morte oncologica nella popolazione il tumore del polmone (20%), che risulta essere la più frequente causa di morte oncologica fra gli uomini (26%),

mentre fra le donne è il tumore della mammella la causa più frequente (17%), seguiti al secondo posto dai tumori del colon-retto (10% tra gli uomini e 12% tra le donne) e al terzo posto dal tumore della prostata tra gli uomini (8%) e dal tumore del polmone tra le donne (11%) (Tabella 6).



Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Polmone (26%)	Mammella (17%)	Polmone (20%)
2°	Colon-retto (10%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (11%)
3°	Prostata (8%)	Polmone (11%)	Mammella (7%)
4°	Fegato (7%)	Pancreas (7%)	Stomaco (6%)
5°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Pancreas (6%)

**TABELLA 6.** Prime cinque cause di morte per tumore più frequenti e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool Airtum 2007-2011.

Il carcinoma del polmone risulta la prima causa di morte oncologica anche in tutte le fasce di età negli uomini (Tabella 7), rappresentando il 15% dei decessi tra i giovani (0-49 anni), il 30% tra gli adulti (50-69 anni) e il 27% tra gli ultrasessantenni. Il tumore della mammella rappresenta invece la prima causa di morte oncologica per le donne in tutte le fasce di età rappresentando il 29% dei decessi tra le giovani (0-49 anni), il 23% tra le adulte (50-69 anni) e il 16% tra le donne in età superiore a 70 anni.





Rango	Maschi			Femmine		
	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+
1°	Polmone (15%)	Polmone (30%)	Polmone (27%)	Mammella (29%)	Mammella (23%)	Mammella (16%)
2°	Sist. nervoso centrale (9%)	Colon-retto (10%)	Colon-retto (10%)	Polmone (9%)	Polmone (14%)	Colon-retto (12%)
3°	Colon-retto (8%)	Fegato (8%)	Prostata (8%)	Colon-retto (7%)	Colon retto (10%)	Polmone (11%)
4°	Leucemie (7%)	Pancreas (6%)	Fegato (7%)	Ovaio (6%)	Pancreas (7%)	Pancreas (7%)
5°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Sist. nervoso centrale (6%)	Ovaio (7%)	Stomaco (6%)

**TABELLA 7.** Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. Pool Airtum 2007-2011.

Anche per la mortalità, è possibile calcolare il rischio teorico di morire a causa di un tumore nel corso della vita (dalla nascita agli 84 anni). La probabilità

di morire per il complesso dei tumori è, per gli uomini, di 1 ogni 3 e per le donne di 1 ogni 6 (Tabella 8). Poiché il rischio di morte è influenzato dalla prognosi del tumore, le differenze fra i sessi sono spiegabili dalle differenze nella frequenza dei tumori con prognosi differente.

Sede		
	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	78	450
Esofago	187	797
Stomaco	42	90
Colon-retto	26	46
Colon	33	59
Retto	107	210
Fegato	36	92
Colecisti e vie biliari	167	179
Pancreas	52	68
Polmone	10	45
Osso	962	1563
Cute (melanomi)	293	515
Mesotelioma	81	153
Sarcoma di Kaposi	101	194
Tessuti molli	648	922
Mammella	1551	31
Utero (totale)		129
Ovaio		103
Prostata	36	
Testicolo	3847	
Rene, vie urinarie	99	281
Parenchima	-	-
Pelvi e vie urinarie	-	-
Vescica	53	333
Sistema nervoso centrale	120	183
Tiroide	1130	1021
Linfoma di Hodgkin	1170	2106
Linfoma non-Hodgkin	101	158
Mieloma	170	235
Leucemie	79	144
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	3	6

**TABELLA 8.** Numero di persone che è necessario seguire nel corso della vita (da 0 a 84 anni) per trovarne una che muoia a causa di un tumore, per sesso e tipo tumorale. Pool Airtum 2007-2011.

\* comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe

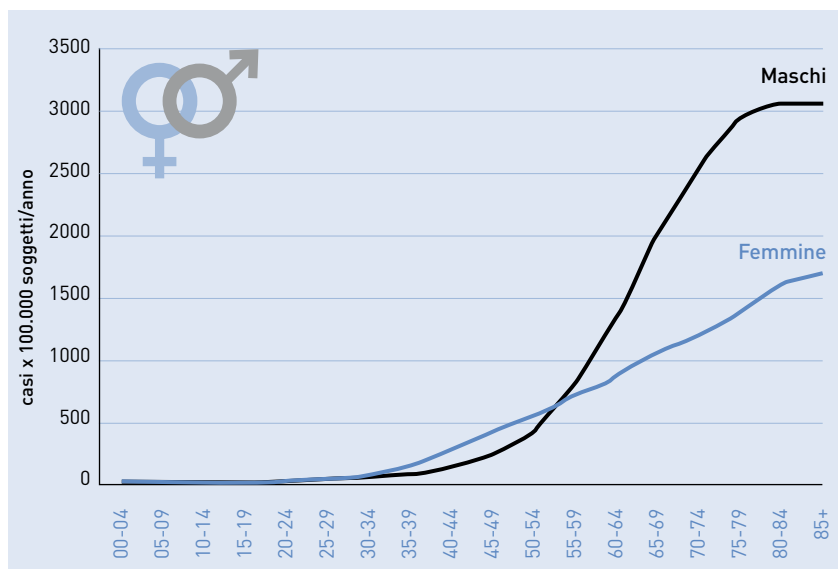
## Qual è l'effetto dell'età della popolazione e del suo invecchiamento sul numero di diagnosi di tumore?

L'invecchiamento è un fattore determinante nello sviluppo del cancro. Con l'avanzare del tempo, infatti, si accumulano gli effetti dei fattori cancerogeni e viene meno la capacità di riparazione cellulare dell'organismo. L'incidenza dei tumori infatti aumenta in modo evidente con l'età, come rappresentato dalla Figura 1.

Sebbene l'incremento con l'età sia evidente in entrambi i sessi, l'andamento è diverso tra i due sessi. Questo è dovuto all'effetto del tumore della mammella che, per la sua frequenza e per il suo andamento, condiziona la media dei tumori femminili determinando livelli più alti rispetto agli uomini tra i 30 e i 50 anni e una crescita meno spiccata nelle età più avanzate. In età infantile (0-14 anni) si trova una quota molto limitata del totale dei tumori (meno dello 0,5% dei tumori). Nelle prime decenni della vita, la frequenza dei tumori è infatti molto bassa, pari a qualche decina di casi ogni 100.000 bambini ogni anno; dopo i 35 anni si supera il centinaio di casi, mentre dopo i 60 anni si osserva un netto incremento dell'incidenza, arrivando a superare il migliaio di casi ogni 100.000 persone/anno.

L'invecchiamento della popolazione italiana è un fenomeno dovuto per la gran parte alla posticipazione dell'età al decesso, con conseguente complessivo allungamento della vita media.

È chiaro quindi che, poiché le caratteristiche demografiche della popolazione sono determinanti nell'influenzare il numero di tumori diagnosticati, con incidenza costante, il numero complessivo delle nuove diagnosi tumorali tenderà ad aumentare nel tempo.



**FIGURA 1.**  
AIRTUM 2007-2011.  
Tassi età-specifici  
(x 100.000) per  
sesso. Tutti i tumori  
esclusi carcinomi  
della cute.

	♂		♀	
	Maschi		Femmine	
	S* (in anni)	Δ** (in mesi)	S* (in anni)	Δ** (in mesi)
1975	69,4	-	75,8	-
1980	70,5	2,6	77,2	3,4
1985	72,1	3,8	78,6	3,4
1990	73,6	3,6	80,1	3,6
1995	74,8	2,9	81,1	2,4
2000	76,5	4,1	82,3	2,9
2005	78,1	3,8	83,6	3,1
2010	79,3	2,9	84,3	1,7
2013	79,8	2,0	84,6	1,2

**TABELLA 9.** Speranza di vita alla nascita per sesso e anno di nascita (www.demo.istat.it).

\* speranza di vita alla nascita    \*\* differenza media annua in mesi rispetto al periodo precedente.

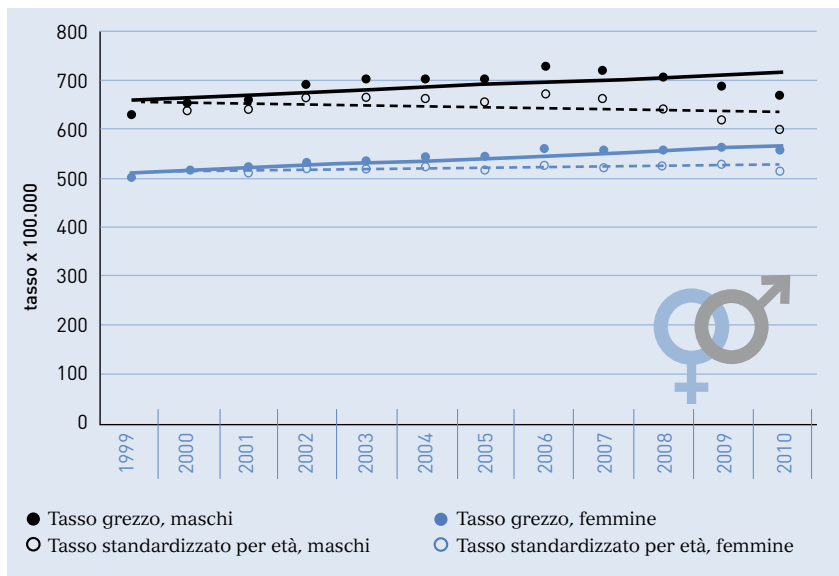
Nella Tabella 9 sono riportati i dati Istat relativi all'attesa di vita alla nascita per gli uomini e le donne italiane dal 1975 al 2013 con indicato l'incremento medio annuo in termini di mesi rispetto al periodo precedente. Attualmente l'aspettativa di anni di vita alla nascita è di 84,6 anni per le bambine e 79,8 per i bambini.

Nei 38 anni analizzati, la speranza di vita si è allungata di circa 10 anni in entrambi i sessi. Questo parametro è ancora più elevato per le donne, anche se il differenziale fra i due sessi si sta riducendo: era, infatti, di 6,4 anni nel 1975, mentre attualmente è di 4,8 anni.

L'aumento della speranza di vita è legato alla posticipazione del momento della morte, grazie alla prevenzione di alcune cause di decesso in età più giovane. La morte nel suo complesso non può essere evitata, né posticipata all'infinito, per questo l'incremento che osserviamo si riduce nel corso del tempo. Anche in anni recenti si mantiene comunque un andamento positivo, di incremento della durata dell'attesa di vita.

Come effetto dell'allungamento della durata della vita, la nostra popolazione si caratterizza per essere sempre più composta da anziani, che sono soggetti a quelle patologie cronico-degenerative, tra cui i tumori, che hanno il loro picco proprio nell'età adulta-avanzata.

Nella Figura 2 l'incidenza del complesso dei tumori dal 1999 al 2010 è presentata per uomini e donne in due modi, al fine di rendere evidente la quota di tumori attribuibile all'invecchiamento della popolazione. Il primo tiene conto della variazione realmente occorsa nell'intervallo di tempo nella struttura per età della popolazione (tassi grezzi) e il secondo assume artificiosamente che la popolazione abbia conservato la stessa struttura per età che aveva nel 1999, ovvero che non sia invecchiata (tassi standardizzati per età, standard popolazione 1999). È evidente come, per il solo effetto dell'età, i tassi grezzi siano



**FIGURA 2.** Airtum 1996-2010, trend di incidenza per tutti i tumori (esclusi carcinomi della cute) tassi grezzi e standardizzati (popolazione Airtum 1996), uomini e donne.

più elevati di quelli standardizzati. Questa differenza, presente nei due sessi, è determinata dall'invecchiamento e porta ad un consistente incremento nel numero delle diagnosi nel 2010.

Tra gli uomini, durante il periodo considerato (12 anni) si è osservato un aumento del 7% del numero delle nuove diagnosi oncologiche annuali: questo aumento è nella sua totalità dovuto all'invecchiamento della popolazione, infatti, il tasso standardizzato è addirittura diminuito (-5%).

Tra le donne si è osservato un incremento di quasi l'11%, di cui tre quarti ascrivibili all'invecchiamento della popolazione.

Sono soprattutto i tumori che hanno i picchi di incidenza nelle età più avanzate a risentire dell'effetto dell'invecchiamento della popolazione (ad esempio quello dello stomaco). Per quei tumori con una frequenza elevata anche in età giovanile, l'effetto invece porta ad una riduzione del numero dei casi (ad esempio il tumore della tiroide), per contrazione della quota della popolazione a più alto rischio.

L'aspetto relativo al peso di soggetti di età avanzata nella popolazione è evidenziato anche dalla Tabella 10, che mostra quale sia la speranza di vita a diverse età: 65, 70, 75 e 80 anni, sia per gli uomini che per le donne. Queste speranze sono maggiori rispetto a quelle alla nascita, perché sono relativi a soggetti selezionati per il fatto di essere già sopravvissuti fino al compimento delle età indicate. Si vede come la speranza di vivere ancora sia aumentata nel 2013 rispetto a 11 anni prima, in modo consistente e particolarmente fra gli uomini, e come anche per gli ottantenni ci sia una prospettiva di vita di molti anni.

	♂		♀	
	Maschi		Femmine	
	2002	2013	2002	2013
65 anni	16,9	18,6	20,8	22,0
70 anni	13,3	14,7	16,6	17,7
75 anni	10,2	11,2	12,7	13,7
80 anni	7,5	8,2	9,3	10,0

TABELLA 10. Speranza di vita a diverse età, per uomini e donne, nel 2002 e 2013 (www.demo.istat.it).

Rango	♂			♀		
	Maschi			Femmine		
	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+
1°	Testicolo (12%)	Prostata (22%)	Prostata (20%)	Mammella (41%)	Mammella (35%)	Mammella (21%)
2°	Cute (melanomi) (9%)	Polmone (15%)	Polmone (17%)	Tiroide (14%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (17%)
3°	Linfoma non- Hodgkin (9%)	Colon-retto (14%)	Colon-retto (14%)	Cute (melanomi) (7%)	Utero corpo (7%)	Polmone (7%)
4°	Colon-retto (8%)	Vescica* (10%)	Vescica* (12%)	Colon-retto (5%)	Polmone (6%)	Stomaco (6%)
5°	Tiroide (7%)	Vie aerodigestive superiori (5%)**	Stomaco (5%)	Utero cervice (4%)	Tiroide (5%)	Pancreas (6%)

TABELLA 11. Primi cinque tumori in termini di frequenza e proporzione sul totale dei tumori incidenti (esclusi i carcinomi della cute) per sesso e fascia di età. Pool Airtum 2007-2011.

\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

\*\* comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe

Non solo la frequenza ma anche la tipologia dei tumori diagnosticati cambia in rapporto alle fasce di età, come riportato nella Tabella 11.

Tra i giovani (0-49 anni), i tumori sono un evento relativamente poco frequente, infatti, in questa fascia di età viene diagnosticato il 10% del totale dei tumori. I tumori più frequentemente diagnosticati negli uomini sotto i 50 anni sono il testicolo (12% del totale dei tumori), i melanomi (9%), il linfoma non-Hodgkin (9%), il colon-retto (8%) e la tiroide (7%). Tra le donne giovani al primo posto si trovano i tumori della mammella (41%), seguiti da quelli della tiroide (14%), dai melanomi (7%), dai tumori del colon-retto (5%) e dai tumori della cervice uterina (4%).

Nella classe d'età adulta (50-69 anni), sono diagnosticati quasi il 39% del totale dei tumori e tra questi i più frequenti sono, tra gli uomini, il tumore della

						
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
	0-49 anni		50-69 anni		70-84 anni	
Vie aerodigestive superiori*	607	1.627	86	422	84	421
Esofago	5.883	16.667	484	2.021	313	1.105
Stomaco	1.016	1.170	118	250	45	96
Colon-retto	394	379	32	52	17	29
Colon	648	596	48	74	24	40
Retto	1.006	1.037	97	167	55	110
Fegato	914	4.167	102	394	52	120
Colecisti e vie biliari	6.452	7.143	544	530	191	215
Pancreas	1.786	2.410	164	248	79	94
Polmone	601	764	31	102	14	66
Osso	2.128	3.126	4.082	4.445	2.598	4.445
Cute (melanomi)	336	246	192	256	165	294
Mesotelioma	12.501	33.334	663	2.470	359	1.198
Sarcoma di Kaposi	4.082	50.001	1.887	10.527	788	2.041
Tessuti molli	1.493	1.870	1.048	1.471	545	944
Mammella		45		19		23
Utero cervice		501		461		580
Utero corpo		733		94		119
Ovaio		498		180		177
Prostata	1.627		20		12	
Testicolo	232		2.223		5.129	
Rene, vie urinarie**	558	1.076	107	273	72	163
Parenchima	590	1.143	123	301	94	196
Pelvi e vie urinarie	11.112	18.182	820	2.899	313	953
Vescica***	515	1.710	45	250	20	127
Sistema nervoso centrale	580	782	269	401	207	295
Tiroide	409	118	361	131	646	341
Linfoma di Hodgkin	521	532	1.370	2.084	1.601	2.223
Linfoma non-Hodgkin	329	507	133	184	83	117
Mieloma	2.858	3.847	339	478	162	233
Leucemie	427	544	224	380	106	190
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	29	18	5	7	3	5

**TABELLA 12.** Numero di soggetti che è necessario seguire da 0 a 49 anni, da 50 a 69 anni e da 70 a 84 anni per trovarne uno che sviluppi un tumore, per sesso e tipo tumorale. Pool Airtum 2007-2011.

\* comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe

\*\* comprende rene, pelvi e uretere

\*\*\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.



prostata (22%), del polmone (15%), del colon-retto (14%), della vescica (10%) e delle vie aerodigestive superiori (cavità orale, laringe e faringe) (5%). Tra le donne di età 50-69 anni, i tumori più frequenti sono quello della mammella (35%), seguito dal tumore del colon-retto (12%), del corpo dell'utero (7%), del polmone (6%) e della tiroide (5%).

È tra gli anziani (70+ anni) che viene diagnosticato il maggior numero di neoplasie (pari a oltre il 50% del totale dei tumori). La distribuzione dei principali tumori in questa fascia d'età condiziona anche la distribuzione di frequenza dei tumori nel totale delle età. Tra gli uomini la prostata è al primo posto (20%), seguita dal polmone (17%), dai tumori del colon-retto (14%), della vescica (12%) e dello stomaco (5%); tra le donne è sempre la mammella il tumore più frequentemente diagnosticato (21%), seguito dal colon-retto (17%), dal polmone (7%), dallo stomaco (6%) e dal pancreas (6%).

Nel corso della vita la probabilità di sviluppare un particolare tipo di tumore è influenzata dall'età come riportato nella Tabella 12 in cui il rischio cumulativo è calcolato per tre fasce d'età (da 0 a 49 anni, da 50 a 69 anni e da 70 a 84 anni).

Prima dei 50 anni un uomo ogni 29 e una donna ogni 18 ha la probabilità di sviluppare un tumore.

Il tumore più frequente tra le donne, quello della mammella, è rilevante anche nelle fasce di età giovanili: una donna ogni 45 svilupperà un tumore al seno prima dei 50 anni di età, mentre il tumore della prostata, il più frequente tra gli uomini, è raramente diagnosticato in età giovanile, (un caso atteso ogni 1627 uomini).

Fra i 50 ed i 69 anni, un uomo ogni 5 e una donna ogni 7 hanno la probabilità di avere una diagnosi oncologica. Il tumore della mammella (1 caso ogni 19 donne) e quello della prostata (1 ogni 20 uomini) sono quelli più frequenti.

Nella fascia di età più avanzata la probabilità di avere una diagnosi di tumore aumenta di molto riguardando un uomo ogni tre e una donna ogni cinque e anche in questa fascia di età i tumori più frequenti (esclusi gli epitelomi cutanei) sono prostata e mammella.

## Qual è la sopravvivenza dei pazienti con tumore?

La sopravvivenza dopo la diagnosi di tumore è uno dei principali indicatori che permette di valutare l'efficacia del sistema sanitario nei confronti della patologia tumorale. La sopravvivenza è fortemente influenzata dalla prevenzione secondaria e della terapia. Nel primo caso, attraverso una diagnosi precoce, si ha una maggiore probabilità di essere efficacemente curati, con un beneficio in termini di riduzione di mortalità specifica. Inoltre l'anticipazione diagnostica comunque determina un aumento della sopravvivenza. La riduzione della mortalità specifica è l'obiettivo principale dei programmi di screening organizzati per il tumore della mammella, del colon-retto e della cervice uterina. Nei due ultimi casi, il riscontro di lesioni precancerose, mediante gli esami di screening, determina, grazie al loro trattamento tempestivo, anche una riduzione di incidenza delle forme invasive. Una parte rilevante nell'incremento della sopravvivenza è imputabile agli sviluppi della terapia oncologica, particolar-

Sede	1990-92	1993-95	1996-98	1999-01	2002-04	2005-07
<b>Vie aerodigestive superiori*</b>	49	52	54	56	55	57
Esofago	7	10	9	10	11	13
Stomaco	25	28	30	31	31	34
Colon-retto	50	53	57	58	60	64
Colon	52	55	58	59	60	64
Retto	46	49	55	56	58	63
Fegato	7	8	12	13	16	17
Colecisti e vie biliari	11	14	17	15	19	21
Pancreas	4	4	5	5	6	7
Polmone	10	11	12	12	13	14
Osso	40	49	57	56	53	57
Cute (melanomi)	70	75	81	81	82	84
Mesotelioma	8	5	10	7	10	10
Sarcoma di Kaposi	69	70	76	80	92	90
Tessuti molli	59	55	62	61	64	68
Prostata	62	70	79	85	89	91
Testicolo	86	90	89	91	92	94
Parenchima	58	62	63	66	69	69
Pelvi e vie urinarie	56	59	62	64	62	65
Vescica**	72	73	76	77	79	80
Sistema nervoso centrale	18	21	19	21	22	21
Tiroide	67	76	83	89	89	91
Linfoma di Hodgkin	75	79	81	81	80	75
Linfomi non-Hodgkin	47	49	55	58	61	63
Mieloma	36	39	46	44	46	48
Leucemie	38	39	43	45	44	47
<b>Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute</b>	39	42	47	51	55	57

**TABELLA 13A.** Uomini: sopravvivenza (%) relativa 5 anni dopo la diagnosi per alcune delle principali sedi tumorali e per periodo di incidenza 1990-92, 1993-95, 1996-98, 1999-2001, 2002-04 e 2005-07 (pool Airtum). Da AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2011; 26(5-6): Suppl. 1

\* comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe

\*\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

Sede	1990-92	1993-95	1996-98	1999-01	2002-04	2005-07
<b>Vie aerodigestive superiori*</b>	53	50	55	55	57	58
Esofago	9	18	19	11	17	-
Stomaco	32	34	36	36	35	36
Colon-retto	51	55	58	58	61	63
Colon	52	56	59	59	62	64
Retto	49	53	57	58	59	61
Fegato	11	9	13	15	16	16
Colecisti e vie biliari	10	10	14	13	18	18
Pancreas	6	6	8	8	9	9
Polmone	12	13	16	16	17	18
Osso	64	57	56	51	63	58
Cute (melanomi)	83	85	86	87	89	89
Mesotelioma	8	11	9	11	11	10
Sarcoma di Kaposi	84	81	79	89	92	83
Tessuti molli	58	58	63	58	68	73
Mammella	78	80	83	85	86	87
Utero cervice	63	67	67	67	68	71
Utero corpo	73	74	75	76	76	77
Ovaio	33	34	34	37	39	37
Parenchima	64	63	67	69	71	73
Pelvi e vie urinarie	50	46	63	52	55	-
Vescica**	74	73	76	77	78	80
Sistema nervoso centrale	23	22	23	25	27	28
Tiroide	81	84	89	91	93	96
Linfoma di Hodgkin	81	80	82	85	84	89
Linfomi non-Hodgkin	54	54	58	60	62	67
Mieloma	38	43	47	47	49	50
Leucemie	37	38	44	43	44	44
<b>Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute</b>	53	55	58	60	61	63

**TABELLA 13B.** Donne: sopravvivenza (%) relativa 5 anni dopo la diagnosi per alcune delle principali sedi tumorali e per periodo di incidenza 1990-92, 1993-95, 1996-98, 1999-2001, 2002-04 e 2005-07 (pool Airtum). Da AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2011; 26(5-6): Suppl. 1

\* comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe

\*\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

mente evidente in alcuni tipi di tumori, per i quali i progressi terapeutici hanno significativamente migliorato la prognosi.

La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è un indicatore ampiamente entrato nell'uso comune.

Nelle Tabelle 13a-b sono presentati dati di sopravvivenza relativa, ovvero aggiustata per l'attesa di vita nella popolazione generale di pari sesso ed età, dopo 5 anni dalla diagnosi, per i casi di tumore diagnosticati in trienni successivi, a partire dal triennio 1990-1992 fino al triennio 2005-2007. La sopravvivenza a 5 anni è aumentata notevolmente rispetto a quella dei casi diagnosticati nei trienni precedenti sia per gli uomini (57% nel 2005-2007 contro il 39% del 1990-1992) che per le donne (rispettivamente 63% vs 53%). Su questo risultato positivo complessivo ha influito il miglioramento della sopravvivenza per alcune delle sedi tumorali più frequenti: colon-retto (attualmente 64% per gli uomini e 63% per le donne), mammella femminile (87%), prostata (91%). Per alcuni tumori a cattiva prognosi, la sopravvivenza non è migliorata molto negli anni recenti: è il caso ad esempio del tumore del polmone (14% per gli uomini e 18% per le donne) e del tumore del pancreas (7% e 9%).

Per alcuni tumori per i quali c'è stato un notevole incremento dell'attività diagnostica precoce, la sopravvivenza è notevolmente aumentata, ma su tale incremento influisce anche una certa quota di sovra-diagnosi, vale a dire di diagnosi di tumori che sarebbero rimasti "silenziosi" senza l'incremento degli esami diagnostici. Il caso più eclatante è quello della prostata, la cui sopravvivenza è passata dal 62% al 91%, ma è ipotizzabile in parte anche per il melanoma (84% uomini, 89% donne) e per la tiroide (91% e 96%). Lo sviluppo delle tecniche di *imaging* ha presumibilmente contribuito all'anticipazione diagnostica anche di una quota di casi di tumore cerebrale, anche se in questo caso la prognosi rimane severa (21% e 28% di sopravvivenza a cinque anni nei due sessi).

## Come cambia la sopravvivenza a distanza dalla diagnosi di tumore?

Nel caso dei tumori, una quota rilevante di decessi avviene in prossimità della diagnosi e riguarda quei soggetti nei quali la malattia è stata identificata in una forma già avanzata o nei quali ha una progressione particolarmente rapida e infausta. Questo determina, nel tempo, un cambiamento nella composizione della popolazione dei pazienti, con una graduale perdita dei pazienti a prognosi peggiore e una selezione dei pazienti a prognosi migliore. Di conseguenza, se la sopravvivenza a 5 anni è un indicatore medio che vale al momento della diagnosi, questo indicatore è meno informativo per chi è già sopravvissuto uno, due o più anni. Su questa base si fonda la necessità di stimare la *sopravvivenza condizionale*, ovvero condizionata ad essere sopravvissuti un certo intervallo di tempo rispetto al momento della diagnosi.

Nella Tabella 14 sono presentati dati di sopravvivenza a 5 anni per il totale dei tumori (esclusi i tumori epiteliali della cute) e per alcune delle sedi tumorali principali, solo per i soggetti che sono sopravvissuti 1 e 5 anni dalla diagnosi. La prospettiva di sopravvivere cambia notevolmente nel corso del tempo trascorso dalla diagnosi: dopo 5 anni, rispetto ad un anno dopo la diagnosi, si ha



Sede tumorale	Maschi		Femmine	
	Probabilità di sopravvivere altri 5 anni essendo sopravvissuto il 1° anno dalla diagnosi	Probabilità di sopravvivere altri 5 anni essendo sopravvissuto i primi 5 anni dalla diagnosi	Probabilità di sopravvivere altri 5 anni essendo sopravvissuto il 1° anno dalla diagnosi	Probabilità di sopravvivere altri 5 anni essendo sopravvissuto i primi 5 anni dalla diagnosi
Vie aerodigestive superiori*	66	80	71	86
Esofago	32	95	39	92
Stomaco	57	86	58	89
Colon-retto	74	91	74	92
Colon	75	93	76	94
Retto	72	88	69	88
Fegato	31	55	27	45
Colecisti e vie biliari	38	88	41	86
Pancreas	24	81	23	76
Polmone	32	73	38	75
Osso	65	-	65	95
Cute (melanomi)	87	96	91	96
Mesotelioma	12	0	17	0
Tessuti molli	74	85	85	92
Mammella			87	89
Utero cervice			77	92
Utero corpo			82	92
Ovaio			50	80
Prostata	92	90		
Testicolo	98	98		
Rene	83	87	83	91
Vescica**	84	87	88	94
Sist. nervoso centrale	33	75	48	78
Tiroide	95	95	99	99
Linfoma di Hodgkin	85	93	91	95
Linfomi non-Hodgkin	78	85	82	86
Mieloma	54	62	56	65
Leucemie	65	75	67	81
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	73	87	77	89

**TABELLA 14.** Probabilità di sopravvivere 5 anni a partire da 1 anno e da 5 anni dal momento della diagnosi. Sopravvivenza relativa. AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2011; 26(5-6): Suppl. 1

\* comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe

\*\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

un aumento di oltre dieci punti percentuali in entrambi i sessi per tutti i tumori. Questo è dovuto al fatto che le forme più aggressive hanno portato a morte, nel frattempo, i pazienti per i quali la prognosi era peggiore del dato medio.

Per molte sedi tumorali (testicolo, corpo dell'utero, ma anche melanoma, linfomi di Hodgkin e in misura minore tumore del colon-retto) chi sopravvive 5 anni ha prospettive di sopravvivenza che si avvicinano a quelle della popolazione generale che non ha avuto una neoplasia. Per il tumore della mammella femminile, invece, nonostante sia un tumore complessivamente a buona prognosi, è presente un eccesso di mortalità che si riduce molto lentamente nel tempo.

Nonostante la prognosi di un singolo paziente sia legata all'effetto combinato di molti fattori prognostici, la probabilità condizionale descrive come si modificano nel tempo le prospettive di sopravvivenza, e in questo senso dovrebbe entrare maggiormente tra le informazioni da usare nel corso del follow-up dei pazienti.

## 2 Dati di prevalenza

### Cos'è la prevalenza?

---

La prevalenza dei tumori indica il numero di persone che, in un periodo e in una popolazione ben definita, sono viventi dopo una diagnosi di tumore indipendentemente dal tempo trascorso dalla diagnosi. Il numero di queste persone dipende sia dalla frequenza della malattia (incidenza) che dalla prognosi (sopravvivenza). Più alta è l'incidenza, e migliore è la sopravvivenza, più alto sarà il numero di persone viventi dopo una diagnosi tumorale. L'invecchiamento di una popolazione è accompagnato dall'aumento dell'incidenza dei tumori e, di conseguenza, esso influenza fortemente la prevalenza.

Il Rapporto AIRTUM 2014 *“Prevalenza e guarigione da tumore in Italia” (AIRTUM 2014)* ha messo a fuoco le principali problematiche relative alla prevalenza dei tumori in Italia, cercando di rispondere a domande ricorrenti di particolare interesse quali: *“Quanti sono gli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore?”* (domanda spesso rivolta da parte degli operatori di sanità pubblica); *“Quanti pazienti oncologici guariranno dalla malattia?”*; e quella più spesso formulata dai pazienti, *“Quanti anni dovranno passare perché io possa ritenermi guarito/a?”* Infine, *“Quanti sono i casi prevalenti già guariti dalla malattia?”*. Di seguito, viene riportata una sintesi delle risposte a tali domande.

### Quanti sono gli italiani che convivono con la diagnosi di tumore?

---

Nel Rapporto AIRTUM 2014 sono state utilizzate le informazioni raccolte su 1.624.533 casi di tumore diagnosticati tra il 1976 e il 2009 e seguiti al follow-up fino a dicembre 2012. Sono stati inclusi tutti i tumori maligni di tutte le età, esclusi quelli della pelle non-melanomatosi. Per ogni registro tumori è stata calcolata la prevalenza al 1° gennaio 2010, calcolata per 50 tipi o raggruppamenti di tumore, oltre che per sesso, classe d'età, area di residenza e anni trascorsi dalla diagnosi. Nel 2010, le persone che vivevano in Italia dopo una diagnosi di tumore erano 2.587.347 (il 4,4% della popolazione italiana) – il 45% maschi (1.154.289) e il 55% femmine (1.433.058). Oltre un terzo (35%, 918.073) erano persone di 75 anni e oltre; ancor di più (39%, 1.006.933) quelli tra 60 e 74 anni di età.

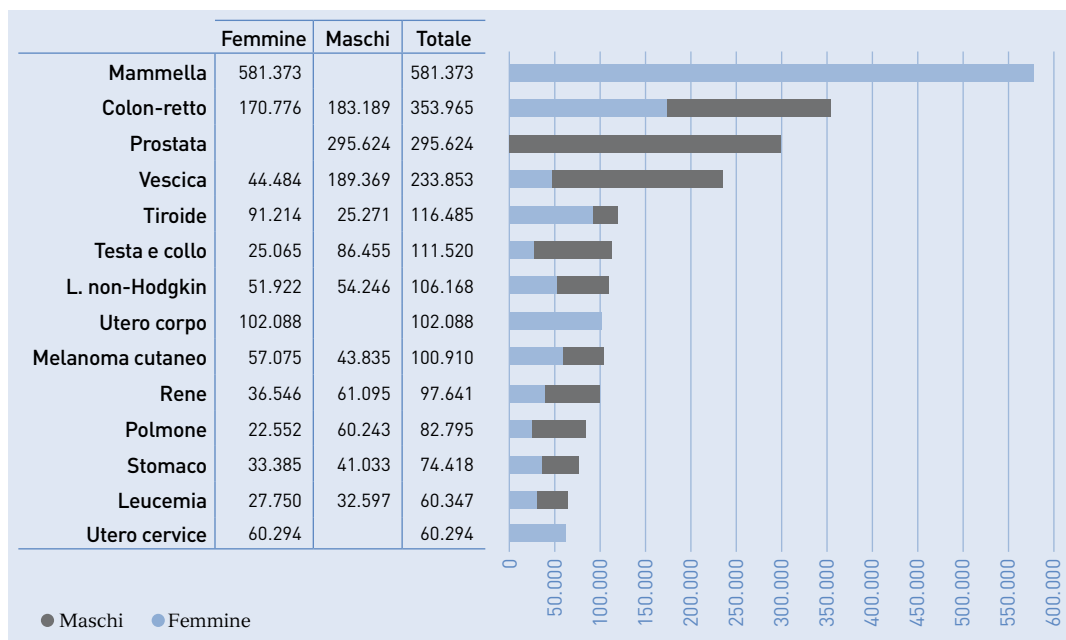


FIGURA 3. Numero di persone che vivevano nel 2010 in Italia dopo una diagnosi di tumore\* per sesso.

\*Riportati i 15 tipi di tumore più frequenti

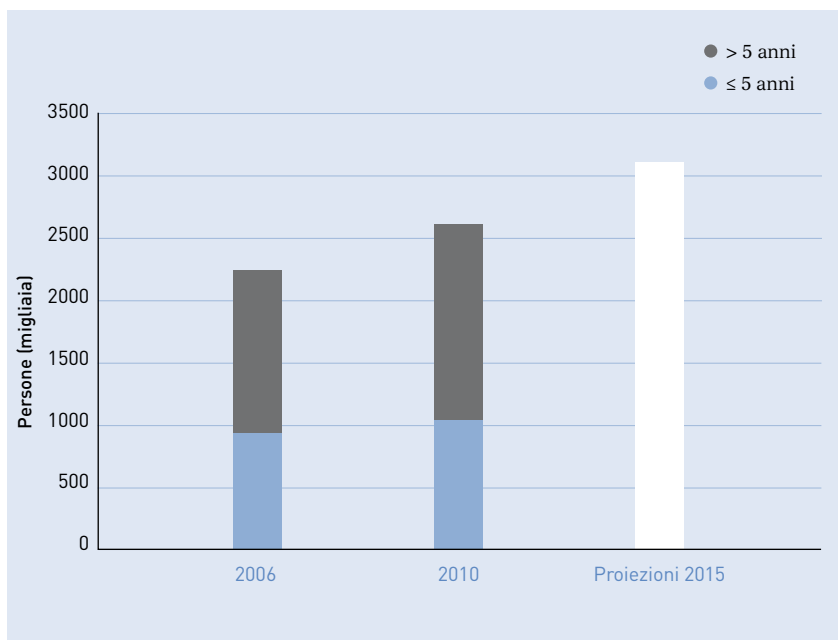
Nel 2010, nelle persone ultra75-enni la percentuale dei casi prevalenti aveva raggiunto il 16% dell'intera popolazione (uno su sette), il 20% negli uomini e il 14% nelle donne, mentre nella classe d'età 60-74 rappresentava l'11% della popolazione, in ugual misura negli uomini e nelle donne. La percentuale diminuiva sensibilmente con l'età, ed era pari al 3,8% tra 45 e 59 anni (2,6% nei maschi e 4,9% nelle donne) e allo 0,7% tra 0 e 44 anni (0,6% nei maschi e 0,8% nelle donne).

Analizzando la distribuzione dei casi prevalenti per sesso, tra le donne italiane il tumore più frequente, nel 2010, era il carcinoma della mammella con 581.373 donne prevalenti (Figura 3), seguito dal tumore del colon-retto (170.776 prevalenti), quello del corpo dell'utero (102.088), della tiroide (91.214) e della cervice uterina (60.294). Tra gli uomini, quasi 300 mila (295.624) erano i prevalenti dopo una diagnosi di tumore della prostata; 189.369, i prevalenti dopo una diagnosi di tumore della vescica e 183.188 dopo diagnosi di tumore del colon-retto.

## Qual è la prevalenza oggi?

La proiezione al 2015 del numero di persone che vivono in Italia dopo una diagnosi tumorale è stata effettuata per ciascun sesso e tipo di tumore, ipotizzando un andamento lineare della prevalenza. Secondo queste proiezioni, nel





**FIGURA 4.** Numero di persone che vivevano dopo una diagnosi di tumore nel 2006 e 2010, e proiezioni per il 2015 in Italia per tempo dalla diagnosi, entrambi i sessi.

2015 sono circa 3 milioni (3.036.741) i casi prevalenti, con un incremento del 17% rispetto al 2010 (+20% per i maschi e +15% per le femmine) (Figura 4).

È ragionevole ipotizzare che un aumento più marcato della prevalenza si osservi nei pazienti diagnosticati da più di 5 anni. Nel 2015, poco più di mezzo milione di persone hanno avuto una diagnosi di tumore da meno di 2 anni; oltre 600.000, tra 2 e 5 anni; e circa 1,9 milioni (quasi 2/3 del totale) da più di 5 anni. Nel corso degli anni, il numero dei prevalenti è sensibilmente variato a seconda del tipo di tumore. Si passa da un incremento di oltre il 30% dal 2010 al 2015 per il numero di prevalenti con tumori della tiroide (38%) e della prostata (35%) a meno del 10% per il numero di prevalenti con tumori della vescica, leucemie e tutti i tumori ginecologici (AIRTUM 2014).

Le donne viventi in Italia nel 2015 che hanno avuto in passato una diagnosi di tumore della mammella sono 692.955, con un aumento del 19% rispetto al 2010. Un aumento simile (+21%) è emerso per il numero di italiani (427.562) che vivono nel 2015 dopo una diagnosi di tumori del colon-retto.

In termini di proporzioni, il 4,9% dell'intera popolazione Italiana (il 4,6% dei maschi e il 5,2% delle femmine) è rappresentata dalle persone che, nel 2015, vivono dopo una diagnosi di tumore – con un incremento rispetto al 2010 dell'8% nei maschi e del 5% nelle femmine. Nel corso degli anni, è cambiata la distribuzione dei prevalenti in base al tipo di tumore. Per esempio, le persone viventi dopo diagnosi di tumore della tiroide rappresentavano nel 2010 il quinto gruppo più frequente (il quarto nelle donne, Figura 3), rispetto al nono gruppo

	Tutti i tumori	Mammella	Colon-retto	Prostata	Vescica	Tiroide
<b>ITALIA</b>	<b>2.587.347</b>	<b>581.373</b>	<b>353.965</b>	<b>295.624</b>	<b>233.853</b>	<b>116.485</b>
Piemonte	234.412	55.621	31.813	30.579	20.577	6.948
Valle d'Aosta	6.363	1.505	851	813	550	195
Lombardia	470.871	113.162	62.416	58.674	39.907	14.759
Liguria	94.945	22.821	13.215	12.545	8.478	2.645
Trentino Alto Adige	47.296	10.950	6.380	6.007	3.745	2.023
Veneto	237.926	55.477	32.361	30.436	18.931	9.954
Friuli Venezia Giulia**	67.507	16.255	8.957	10.195	5.151	1.961
Emilia Romagna	231.626	53.149	32.393	31.190	19.276	9.110
Toscana	170.833	35.838	26.906	19.536	13.912	8.398
Umbria**	41.988	8.813	7.018	5.242	3.135	1.390
Marche	69.408	14.383	10.906	7.984	5.681	3.439
Lazio	226.591	48.272	34.264	24.396	17.614	12.242
Abruzzo	48.552	10.223	6.334	4.480	5.618	2.739
Molise	11.932	2.510	1.571	1.112	1.393	661
Campania	178.030	37.980	21.793	14.658	18.993	11.515
Puglia	136.608	28.954	17.204	11.939	15.162	8.304
Basilicata	20.787	4.336	2.686	1.917	2.404	1.199
Calabria	66.998	13.987	8.520	6.021	7.599	4.007
Sicilia	168.727	35.744	21.303	14.825	18.803	10.228
Sardegna	57.728	12.266	7.296	5.055	6.436	3.477

**TABELLA 15.** Numero di persone che vivevano nel 2010 dopo una diagnosi di tumore nelle regioni italiane per i tipi di tumore più frequenti\*.

\* Sono mostrati tipi di tumore che interessavano oltre 100.000 persone a livello nazionale

\*\*Stime regionali ottenute dalle stime per macro area eccetto per le regioni interamente coperte da registrazione dei tumori

nel 2006. Gli uomini vivi dopo diagnosi di tumore della prostata sono ora il 26% di tutti gli uomini italiani che hanno avuto nella loro vita una diagnosi di tumore – erano il 21% nel 2006 e il 9% negli anni Novanta.

La Tabella 15 mostra il numero stimato di persone viventi con una precedente diagnosi per le neoplasie che interessavano oltre 100.000 persone, per ciascuna Regione italiana, e per tutti i tumori. Tali stime sono state ottenute applicando le proporzioni stimate in ciascuna macro area alla popolazione regionale specifica per età e sesso, con l'ipotesi che la popolazione delle aree coperte dai Registri Tumori sia rappresentativa (simile per incidenza, sopravvivenza e caratteristiche demografiche) anche di quella residente nelle aree non coperte. Tale ipotesi è, in generale, ragionevole ma necessita qualche cautela per le aree

Testa e collo	Linfoma non-Hodgkin	Utero corpo	Melanoma cutaneo	Rene	Polmone	Stomaco	Leucemia	Utero cervice	Linfoma di Hodgkin
111.520	106.168	102.088	100.910	97.641	82.795	74.418	60.347	60.294	47.033
10.218	9.591	8.872	10.110	9.012	7.714	6.006	4.859	5.510	3.931
276	265	237	281	245	208	161	136	150	113
20.127	19.639	17.806	20.960	17.932	15.207	11.759	10.149	11.220	8.518
4.144	3.794	3.720	3.941	3.654	3.138	2.492	1.870	2.260	1.442
2.036	2.047	1.701	2.304	2.057	1.418	1.443	932	970	785
10.258	10.218	8.689	11.399	10.354	7.181	7.314	4.577	4.884	3.785
3.587	2.660	2.180	3.461	2.952	1.637	1.991	1.045	1.371	924
10.163	9.751	8.464	10.702	10.157	7.166	7.382	4.305	4.682	3.415
6.470	6.762	7.114	6.453	6.983	5.769	7.192	3.919	3.943	2.852
1.500	1.715	1.793	1.368	1.936	1.384	2.031	1.044	904	680
2.644	2.762	2.839	2.643	2.838	2.337	2.923	1.618	1.590	1.192
8.369	9.205	9.269	8.962	9.193	7.479	9.162	5.471	5.268	4.183
2.334	1.896	2.091	1.262	1.444	1.561	1.074	1.370	1.233	978
576	463	516	308	354	383	266	335	303	237
8.183	7.313	7.469	4.909	5.349	5.508	3.716	5.449	4.538	4.176
6.416	5.476	5.800	3.661	4.087	4.327	2.924	4.011	3.472	2.980
1.000	819	879	545	620	666	457	597	522	433
3.193	2.675	2.805	1.785	2.008	2.136	1.451	1.965	1.679	1.451
7.928	6.743	7.162	4.509	5.033	5.321	3.621	4.954	4.289	3.674
2.732	2.314	2.456	1.545	1.733	1.850	1.241	1.660	1.468	1.230

italiane che hanno una bassa copertura di registrazione – come le regioni del Centro, in cui i registri tumori includono solo il 12% della popolazione. A livello regionale, nel 2010 le persone prevalenti erano circa 470.000 in Lombardia, 230.000 in Piemonte, Veneto, Emilia-Romagna e Lazio (rispettivamente), e circa 170.000 in Toscana, Campania e Sicilia.

## Quanti sono i pazienti guariti?

Per le stime degli indicatori di guarigione dopo diagnosi di tumore sono stati utilizzati modelli statistici adatti a misurare indicatori fondamentali quali: a) la frazione di guarigione (il termine tecnico è *cure fraction*), cioè la proporzione di pazienti che guariranno, cioè quanti raggiungeranno lo stesso tasso di mortalità della popolazione generale; b) il *tempo per la guarigione*, ovvero il numero di anni necessari affinché la sopravvivenza condizionata (al fatto di essere vivi un certo numero di anni dopo la diagnosi di tumore) nei successivi 5 anni superi la soglia convenzionale del 95%. Il raggiungimento di questa soglia implica tassi

di mortalità nei pazienti neoplastici sovrapponibili a quelli della popolazione generale (differenze clinicamente irrilevanti ed eccesso di mortalità dovuto al tumore trascurabile); e c) la proporzione di pazienti *già guariti* (already cured), cioè sopravvissuti da un numero di anni superiore al *tempo per la guarigione* (De Angelis 1999, Dal Maso 2014, AIRTUM 2014).

La Tabella 16 mostra il numero di persone viventi con tumore dopo 2, 5, 10 anni dalla diagnosi. Inoltre, è mostrato il numero di casi prevalenti che possono essere definiti *già guariti* perché avevano avuto una diagnosi di tumore da un numero di anni tale da rendere trascurabile e clinicamente irrilevante il loro rischio di morire per quel tumore rispetto a quello della popolazione generale della stessa età e sesso.

Le persone con una diagnosi di tumore da oltre 5 anni (i cosiddetti lungo-sopravvissuti) erano il 60% del totale dei pazienti prevalenti nel 2010, pari a oltre un milione e mezzo di persone (1.543.531 – il 2,7% della popolazione italiana). Erano 918.439 (il 35% del totale) i pazienti la cui diagnosi risaliva a oltre 10 anni prima (1,6% della popolazione italiana). In particolare, circa due terzi delle donne prevalenti dopo un tumore della mammella sono state diagnosticate da oltre 5 anni. Percentuali analoghe sono state osservate per le persone che vivono dopo una diagnosi di tumori della vescica, testa e collo, linfomi non-Hodgkin, endometrio, rene, tiroide e melanoma.

Tipo di tumore*	Prevalenza Completa	Tempo dalla diagnosi (anni)						Già guariti**	
		>2		>5		>10			
	n.	n.	%	n.	%	n.	%	n.	%
Tutti i tipi	2.587.347	2.093.907	81%	1.543.531	60%	918.439	35%	704.648	27%
Mammella	581.373	495.113	85%	381.517	66%	230.254	40%	90.331	16%
Colon-retto	353.965	277.989	79%	197.223	56%	112.479	32%	130.265	37%
Prostata	295.624	229.139	78%	135.366	46%	40.126	14%	320	0%
Vescica	233.853	193.426	83%	142.831	61%	81.783	35%	4.053	2%
Tiroide	116.485	95.864	82%	70.055	60%	38.049	33%	89.087	76%
Testa e collo	111.520	93.445	84%	74.587	67%	50.219	45%	26.095	23%
Linfomi non-Hodgkin	106.168	87.591	83%	64.260	61%	38.603	36%	1.807	2%
Utero corpo	102.088	88.728	87%	71.143	70%	48.307	47%	53.873	53%
Melanoma cutaneo	100.910	83.877	83%	63.903	63%	38.770	38%	44.796	44%

**TABELLA 16.** Numero di persone che vivevano nel 2010 dopo una diagnosi di tumore per tipo di tumore (prevalenza completa) e tempo dalla diagnosi, e percentuale di pazienti già guariti

\* Esclusi i non melanomi della cute, sono mostrati tipi di tumore che interessavano oltre 100.000 persone.

\*\* Numero e proporzione di pazienti che hanno raggiunto un'attesa di vita simile alla popolazione generale.

Come sottolineato in precedenza, i modelli matematici hanno consentito di misurare indicatori fondamentali della guarigione dal cancro. Definiamo *già guarite* le persone con una pregressa diagnosi di tumore che hanno un'attesa di vita paragonabile a quella delle persone non affette da tumore – nel 2010 erano 704.648, pari al 27% di tutti i prevalenti e all'1,2% degli italiani. La percentuale dei pazienti vivi dopo la diagnosi dipende in modo sensibile dall'età in cui il tumore è stato diagnosticato.

Per diverse sedi neoplastiche, la maggioranza delle persone vive dopo diagnosi di tumore non mostra eccessi rilevanti di mortalità rispetto al resto della popolazione e può essere considerata *già guarita* (Tabella 16). In particolare, i pazienti *già guariti* sono il 94% delle persone con una pregressa diagnosi di tumore ai testicoli; il 76% delle persone con una pregressa diagnosi di tumore della tiroide; il 74% delle donne con una pregressa diagnosi di tumore della cervice uterina; il 72% delle persone con una pregressa diagnosi di linfoma di Hodgkin; e il 67% delle persone con una pregressa diagnosi di tumori del sistema nervoso centrale.

Va notato, invece, che per le donne che hanno avuto una diagnosi di tumore della mammella, l'eccesso di mortalità rispetto alla popolazione generale diventa trascurabile solo dopo circa 20 anni dalla diagnosi. Di conseguenza, si stima che circa il 16% delle donne vive dopo un tumore della mammella possono considerarsi guarite (Tabella 16). Le persone cui è stato diagnosticato un tumore del colon-retto non mostrano più eccessi di mortalità a partire dai 9-10 anni dalla diagnosi e quelli già guariti sono il 37% del totale. Per i pazienti con un tumore della prostata, al contrario, un eccesso di mortalità permane per tutto il corso della vita e lo stesso accade per i tumori del fegato, del rene, della vescica e per i mielomi. Anche per i tumori a prognosi più severa, quali polmone e pancreas, le persone vive dopo 10 anni dalla diagnosi che possono essere considerate *già guarite* rappresentano una percentuale non trascurabile (rispettivamente del 21% e del 20% del totale dei casi prevalenti).

Il *tempo per la guarigione* è stato raggiunto in meno di 15 anni dalla diagnosi, in entrambi i sessi e in tutti i gruppi di età per i prevalenti diagnosticati con i seguenti tumori: stomaco e colon-retto (tra 6 e 11 anni, aumenta con l'età alla diagnosi); pancreas (6-7 anni); melanomi cutanei (4-12 anni, aumenta con l'età alla diagnosi); cervice e corpo dell'utero (<11 anni); ed encefalo (7-12 anni, aumenta con l'età alla diagnosi). In particolare, il *tempo per la guarigione* è stato raggiunto in meno di 5 anni dai pazienti sotto i 60 anni, sia maschi che femmine, con tumore della tiroide e dai maschi con tumore del testicolo. Il *tempo per la guarigione* non è stato raggiunto o era maggiore di 20 anni per i pazienti con tumori della laringe, linfomi non-Hodgkin (in particolare i linfomi a grandi cellule B), mielomi e leucemie, in particolare per le varianti croniche (AIRTUM 2014).

## Discussione, conclusioni e conseguenze

In sintesi, i dati dell'Associazione Italiana dei Registri Tumori raccolti nel Rapporto AIRTUM 2014 indicano un costante aumento del numero degli ita-

liani che vivono dopo una diagnosi di tumore: il loro numero aumenta di circa il 3% l'anno. Il numero di prevalenti, che era di 2 milioni e 600 mila nel 2010, è aumentato sino a 3 milioni nel 2015. Un prevalente su quattro può considerarsi guarito, perché è tornato ad avere la stessa aspettativa di vita della popolazione generale.

Diverse note di cautela devono accompagnare l'interpretazione di questi risultati. La principale limitazione riguarda il fatto che tutte le stime presentate, in particolare quelle della frazione di guarigione (*cure fraction*) e del tempo di guarigione, rappresentano delle medie riferite a gruppi di popolazione, cioè ad un ampio numero di pazienti seguiti nel tempo, avendo assunto alcune approssimazioni. Queste stime, inoltre, sono esclusivamente *quantitative* e valutano quando il rischio di morte dovuto al tumore diventa trascurabile, senza esaminare indicatori altrettanto importanti (*Baill 2013, McCabe 2013*) della qualità della vita o la presenza di eventuali disabilità successive alla malattia.

Finora pochi studi hanno presentato stime degli indicatori di sopravvivenza a lungo termine e di guarigione dopo i tumori (*Smastuen 2008; Francisci 2009; Janssen-Heijnen 2010; Baade 2011; Dal Maso 2014; Capocaccia 2015*) e la scelta di un livello di sopravvivenza di lungo periodo, raggiunto il quale un paziente possa definirsi guarito, rimane ancora arbitrario (*Dal Maso 2014; Capocaccia 2015*). Tuttavia il livello qui considerato, cioè la sopravvivenza relativa condizionata a 5 anni >95%, è lo stesso utilizzato da diversi studi, quindi consente una confrontabilità con i risultati ottenuti in altri Paesi.

L'accuratezza delle stime dipende, infine, sia dalla dimensione della popolazione oggetto dello studio sia dalla lunghezza del periodo di osservazione (*follow-up*). Queste caratteristiche rappresentano i punti di forza di questa analisi, che ha incluso oltre 1.600.000 casi incidenti di tumore e stime di lungo periodo (oltre 20 anni dopo la diagnosi) effettuate su oltre la metà di questi casi. Ciononostante, per le sedi più rare e quelle per singolo registro o gruppo di età, le stime possono risentire della variabilità casuale ed essere instabili.

I risultati di questa analisi, basata sulle migliori metodologie di stima disponibili, permettono comunque di iniziare a distinguere i diversi bisogni assistenziali della vasta popolazione che ha affrontato in passato l'esperienza di una diagnosi di tumore.

Questi dati ci dicono anche che sarebbe utile approfondire le conoscenze sulla qualità della vita dei pazienti oncologici non solo durante, ma anche dopo la fase attiva dei trattamenti con la necessità di studiare gli effetti a lungo termine dei trattamenti stessi (*Annunziata 2015*) e di eseguire una valutazione economica dei percorsi di cura (*Francisci 2013*). L'aumento della percentuale dei pazienti in vita a molti anni dopo la diagnosi di tumore se da un lato è una buona notizia, dall'altro implica un maggior carico assistenziale ed economico per i sistemi sanitari. Vanno ripensate pertanto le linee-guida per le visite di controllo da proporre a molti anni di distanza dalla diagnosi a molti pazienti oncologici – o meglio a molti ex-pazienti – e così facendo si permetterà di perseguire un'organizzazione più efficiente dei servizi assistenziali a loro indirizzati. Si tratta di considerare la possibilità di rivedere l'organizzazione del sistema sanitario indirizzandolo verso la cura delle persone, spesso in età avanzata, con

una condizione patologica di tipo cronico, quando la fase dell'acuzie è superata.

Le conseguenze per i pazienti sono ancora più importanti. Possiamo affermare che i tumori non solo sono curabili ma anche guaribili dato che una quota importante di pazienti, il 27%, è tornata ad avere la stessa aspettativa di vita della popolazione generale, cioè di chi non ha mai avuto una diagnosi di tumore.

Questi risultati spingono a riorientare anche la ricerca in campo clinico, biomedico ed epidemiologico indirizzando gli studi sulla "scienza della riabilitazione" (Micheli 2014), in particolare sulla riabilitazione oncologica (Osservatorio 2015). La conferma che un pieno recupero è possibile apre le porte alla possibilità di un completo reinserimento lavorativo e sociale per un numero crescente di soggetti che hanno avuto una diagnosi di tumore, con importanti ricadute in molti aspetti della vita di queste persone.

## Bibliografia

- AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. 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>.
- Annunziata MA, Muzzatti B, Giovannini L, Romito F, Cormio C, Mattioli V, Barberio D, Abate V, De Falco F, Mirabella F, Picardi A, Capocaccia R, Tirelli U. Is long-term cancer survivors' quality of life comparable to that of the general population? An Italian study. *Support Care Cancer* 2015 Feb 3. [Epub ahead of print]
- Baade PD, Youlden DR, Chambers SK. When do I know I am cured? Using conditional estimates to provide better information about cancer survival prospects. *Med J Aust* 2011;194:73-77. Erratum in *Med J Aust* 2011; 194:376.
- 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
- Capocaccia R, Gatta G, Dal Maso L. Life expectancy of colon, breast and testicular cancer patients. An analysis of US-SEER population-based data. *Ann Oncol* 2015. pii: mdv131 (in press).
- 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;25:2251-2260.
- De Angelis R, Capocaccia R, Hakulinen T, et al. Mixture models for cancer survival analysis: application to population-based data with covariates. *Stat Med* 1999;18:441-454.
- Osservatorio sulla condizione assistenziale dei malati oncologici (a cura di). 7° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici. Roma, 2015 (<http://www.favo.it/settimo-rapporto.html>).
- Francisci S, Capocaccia R, Grande E, et al. EURO-CARE Working Group. The cure of cancer: A European perspective. *European Journal of Cancer* 2009;45:1067-1079
- Francisci S, Guzzinati S, Mezzetti M, et al. Cost profiles of colorectal cancer patients in Italy based on individual patterns of care. *BMC Cancer* 2013;13:329.
- Janssen-Heijnen MLG, Gondos A, Bray F, et al. Clinical relevance of conditional survival of cancer patients in Europe: Age-specific analyses of 13 cancers. *J Clin Oncol* 2010;28:2520-2528.
- McCabe MS, Bhatia S, Oeffinger KC, et al. American society of Clinical Oncology Statement: achieving high-quality cancer survivorship care. *J Clin Oncol* 2013;31:631-640.
- Micheli A. Dati di prevalenza e guarigione alla base di un'azione più efficace contro il cancro. *Epidemiol Prev* 2014;38(6):349-51.
- Smastuen M, Aagnes B, Johannsen TB, et al. Long-term cancer survival: patterns and trends in Norway 1965-2007. Oslo: Cancer Registry of Norway; 2008





# 3 La sopravvivenza per tumore. Confronto fra Italia ed Europa

La sopravvivenza dopo la diagnosi di tumore è uno dei principali indicatori che permette di valutare l'efficacia del sistema sanitario nei confronti della patologia tumorale.

In questo capitolo i dati di EUROCARE-5, uno studio collaborativo europeo al quale hanno partecipato anche i registri tumori AIRTUM (De Angelis, 2014), sono utilizzati per confrontare la sopravvivenza per tumore nel nostro Paese rispetto alla media europea.

La sopravvivenza, e differenze di sopravvivenza, possono essere fortemente influenzate da due aspetti: (1) una diversa offerta e diffusione di interventi di prevenzione secondaria e (2) una diversità nella disponibilità e nell'accesso a interventi terapeutici efficaci.

La sopravvivenza netta, ovvero la sopravvivenza non imputabile ad altre cause diverse dal cancro, è la misura utilizzata per valutare la sopravvivenza oncologica.

La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è un indicatore ampiamente entrato nell'uso comune, sebbene non rappresenti un valore soglia per la guarigione. Questa, infatti, può essere raggiunta in tempi diversi (minori o maggiori dei 5 anni) a seconda della tipologia di tumore, del sesso e dell'età alla quale è stata fatta la diagnosi (AIRTUM WG 2014).

Per molte forme tumorali la sopravvivenza si riduce all'aumentare dell'età; per tale motivo nelle aree in cui la proporzione di anziani è maggiore la sopravvivenza può risultare inferiore per il solo effetto della maggiore presenza di anziani. Per tale motivo il confronto della sopravvivenza tra paesi si effettua considerando indicatori standardizzati, ovvero al netto dell'effetto dell'età.

Nella Tabella 17 la sopravvivenza relativa, miglior indicatore per la stima della sopravvivenza netta nella popolazione generale (Ederer), a 5 anni dalla diagnosi, è presentata, per molte delle sedi tumorali principali, per l'Italia e per la media europea.

Per nessuna delle sedi tumorali analizzate la sopravvivenza in Italia è risultata significativamente inferiore alla media europea. Al contrario, per molte sedi tumorali, quali stomaco, fegato, colon, retto, polmone, melanoma cutaneo, mammella femminile, prostata, rene e linfomi non-Hodgkin, i valori relativi all'Italia sono superiori alla media europea.

La media europea risente peraltro di una variabilità geografica notevole

Tumore	Europa	Italia	Italia vs. Europa
Esofago	12,4 (12,2-12,6)	11,7 (10,7-12,8)	=
Stomaco	25,1 (24,8-25,4)	32,4 (31,7-33,0)	↑
Fegato	11,7 (11,5-11,8)	16,1 (15,5-16,8)	↑
Pancreas	6,9 (6,8-7,0)	7,2 (6,7-7,7)	=
Colon	57,0 (56,8-57,3)	60,8 (60,4-61,3)	↑
Retto	55,8 (55,5-56,1)	58,3 (57,6-59,0)	↑
Polmone	13,0 (12,9-13,1)	14,3 (14,0-14,6)	↑
Pleura	7,2 (6,9-7,5)	7,2 (6,0-8,4)	=
Melanoma	83,2 (82,9-83,6)	85,4 (84,7-86,1)	↑
Mammella femminile	81,8 (81,6-82,0)	85,5 (85,1-85,8)	↑
Ovaio	37,6 (37,1-38,0)	38,1 (37,2-39,1)	=
Prostata	83,4 (83,1-83,6)	88,6 (88,1-89,0)	↑
Rene	60,6 (60,2-61,0)	67,1 (66,4-67,9)	↑
Linfoma non-Hodgkin	59,4 (59,0-59,7)	61,6 (61,0-62,3)	↑

**TABELLA 17.** Confronto fra la sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi, standardizzata per età, negli adulti affetti da tumore sia in Italia che nella media europea (casi diagnosticati nel periodo 2000-2007). Da De Angelis 2014 e appendice.

Tumore	Nord Europa	Italia	Italia vs. Nord Europa
Esofago	12,1 (10,0-14,1)^	11,7 (10,7-12,8)	=
Stomaco	21,9 (21,2-22,6)	32,4 (31,7-33,0)	↑
Fegato	10,4 (8,9-12,0)^	16,1 (15,5-16,8)	↑
Pancreas	5,5 (4,7-6,3)^	7,2 (6,7-7,7)	↑
Colon	59,0 (58,5-59,4)	60,8 (60,4-61,3)	↑
Retto	59,5 (58,9-60,2)	58,3 (57,6-59,0)	=
Polmone	12,2 (11,9-12,5)	14,3 (14,0-14,6)	↑
Pleura	6,3 (4,3-8,9)^	7,2 (6,0-8,4)	=
Melanoma	87,7 (87,2-88,2)	85,4 (84,7-86,1)	↓
Mammella femminile	84,7 (84,4-85,1)	85,5 (85,1-85,8)	=
Ovaio	41,1 (40,3-42,0)	38,1 (37,2-39,1)	↓
Prostata	85,0 (84,6-85,3)	88,6 (88,1-89,0)	↑
Rene	55,8 (55,0-56,6)	67,1 (66,4-67,9)	↑
Linfoma non-Hodgkin	63,3 (62,7-63,9)	61,6 (61,0-62,3)	↓

**TABELLA 18.** Confronto fra la sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi, standardizzata per età, negli adulti affetti da tumore sia in Italia che nella media del Nord Europa (casi diagnosticati nel periodo 2000-2007). Da De Angelis 2014 e appendice.

^ per queste sedi non è disponibile un dato medio per il Nord Europa; si sono utilizzati i valori che risultavano più elevati per singolo paese: Finlandia per esofago e pleura, Svezia per fegato e pancreas.

con valori di sopravvivenza in genere più elevati nei Paesi nordici (Paesi scandinavi, Danimarca, Islanda) e dell'Europa centrale (Austria, Belgio, Francia, Germania, Svizzera e Olanda), lievemente inferiori per quelli relativi al Regno Unito e all'Irlanda, ancora un po' più bassi per i Paesi del Sud Europa nel loro complesso (Croazia, Malta, Portogallo, Slovenia, Spagna e Italia) e infine con i valori nettamente più bassi nei paesi dell'Est Europa (Bulgaria, Repubblica Ceca, Estonia, Lettonia, Lituania, Polonia e Slovacchia). Questo significa che la media europea, rispetto alla quale abbiamo confrontato l'Italia, risente dei valori generalmente e sensibilmente inferiori nei Paesi dell'Europa dell'Est.

Nella Tabella 18 i dati di sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi dei pazienti italiani sono confrontati con quelli medi dei Paesi nel Nord Europa, generalmente tra i più elevati in Europa come effetto del loro riconosciuto sviluppo ed efficienza sociale e sanitaria.

I risultati di sopravvivenza italiani si mostrano in linea anche rispetto a quelli dei Paesi del Nord Europa, addirittura superiori per alcune sedi: stomaco, fegato, pancreas, colon, polmone, prostata e rene. Sono sostanzialmente simili per i tumori dell'esofago, retto, pleura, e mammella. Infine, sono inferiori, ma non oltre i 2-3 punti percentuali, per il melanoma cutaneo, i tumori dell'ovaio e i linfomi non-Hodgkin.

La sopravvivenza per molti tumori presenta un trend decrescente al crescere dell'età. Le cause possono essere molte, tra queste la presenza maggiore di altre patologie (comorbilità) che controindicano l'applicazione dei protocolli terapeutici più efficaci o comunque, pur non controindicandoli, possono aumentare la sensibilità agli effetti collaterali delle terapie.

La Tabella 19 conferma l'andamento solitamente decrescente della sopravvivenza all'aumentare dell'età. Fanno eccezione a questo trend il tumore della mammella e quello della prostata, che hanno valori superiori nell'età 45-54 anni rispetto a quella 15-44 anni. Questo andamento è legato presumibilmente alla presenza in età giovanile di forme maggiormente aggressive, sia per il tumore della mammella (per il quale possono essere importanti anche le forme ereditarie) che per il tumore della prostata (solitamente ad insorgenza in età adulta-anziana). Nel tumore della prostata probabilmente un ruolo è giocato dalla sovra diagnosi che è più marcata nelle classi di età più anziane. Anche per i linfomi non-Hodgkin si osservano valori leggermente più elevati nella seconda classe d'età rispetto alla prima. Per i tumori del colon e del retto si osservano sopravvivenze omogenee fino a 64 anni, inferiori nelle fasce d'età successive.

I dati del Sud Europa, al quale contribuiscono anche quelli dell'Italia, si allineano per l'andamento legato all'età a quelli medi europei.

La riduzione della sopravvivenza all'aumentare dell'età alla diagnosi è particolarmente evidente per i tumori dell'ovaio, per i quali la differenza fra prima e ultima classe è di 50 punti percentuali, ma anche per prostata, rene e linfomi non-Hodgkin con valori intorno ai 30 punti percentuali a sfavore dell'età più avanzata. Al contrario l'effetto dell'età è, seppur presente con le caratteristiche già indicate, meno evidente per il tumore della mammella femminile, per il quale la riduzione fra età 45-54 e 75+ anni è in Europa di 15 punti percentuali e nel Sud Europa di 13 punti percentuali.

Tumore	Area	Classi di età				
		15-44 SR	45-54 SR	55-64 SR	65-74 SR	75+ SR
Stomaco	Europa	32,3	30,5	29,1	25,1	18,1
	Sud Europa	41,0	37,7	33,9	28,6	21,2
Colon	Europa	64,7	61,0	61,6	57,7	49,3
	Sud Europa	63,9	63,3	63,6	59,3	50,3
Retto	Europa	63,9	62,8	62,0	57,4	44,3
	Sud Europa	62,3	61,7	61,7	57,3	44,1
Polmone	Europa	24,3	16,3	14,9	12,5	7,9
	Sud Europa	24,2	16,9	15,5	13,0	7,3
Melanoma	Europa	89,5	85,4	83,6	80,0	72,0
	Sud Europa	89,9	85,0	82,4	79,2	70,3
Mammella	Europa	86,1	88,1	86,9	83,3	72,4
	Sud Europa	87,7	89,3	87,7	84,6	76,0
Ovaio	Europa	70,9	56,1	44,5	33,9	20,1
	Sud Europa	73,4	58,1	47,1	33,7	18,1
Prostata	Europa	85,6	89,8	88,1	76,7	54,2
	Sud Europa	89,6	92,2	90,4	80,8	52,6
Rene	Europa	78,5	70,4	66,6	60,6	47,5
	Sud Europa	81,9	74,9	72,1	65,0	49,0
Linfoma non-Hodgkin	Europa	73,0	74,1	69,1	58,9	42,6
	Sud Europa	71,0	74,1	68,8	58,3	41,7

**TABELLA 19.** Confronto fra la sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi, standardizzata per età, negli adulti affetti da tumore in Europa e nella media del Sud Europa (Croazia, Malta, Portogallo, Slovenia, Spagna e Italia) per fascia di età alla diagnosi, casi diagnosticati 2000-2007. Da De Angelis 2014 e appendice.

La sopravvivenza per tumore è molto migliorata nel corso del tempo. Nella Tabella 20 i valori di sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi (standardizzati per età) per la media europea, per i Paesi del Nord Europa e per quelli del Sud Europa (che includono l'Italia), sono presentati per alcune delle sedi tumorali principali in termini di differenza fra i valori dei casi diagnosticati nel periodo 2005-2007 e quelli del 1999-2001 (De Angelis).

Le differenze hanno tutte un segno positivo ad indicare una tendenza all'aumento che, per qualche sede tumorale, è solo apparente (es. ovaio), mentre per altre sedi, come la prostata, è particolarmente rilevante e dovuta all'esteso utilizzo del test per la ricerca dell'antigene prostatico specifico (PSA), che, insieme con i successivi accertamenti diagnostici, ha portato, nel periodo più recente,

Tumore	Europa	Nord Europa	Sud Europa (Italia)
Stomaco	+1,8	+0,3	+1,6
Colon	+3,8	+4,5	+4,3
Retto	+5,5	+5,5	+5,8
Polmone	+1,8	+1,5	+1,6
Melanoma	+2,7	+0,8	+2,3
Mammella femminile	+4	+2,7	+3,5
Ovaio	+0,3	+1,6	+0,3
Prostata	+8,3	+11,1	+8,5
Rene	+4,1	+6,8	+3,4
Linfoma non-Hodgkin	+6,6	+9,7	+3,7

**TABELLA 20.** Differenza fra la sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi, standardizzata per età, negli adulti affetti da tumore diagnosticati nel periodo 2005-2007 e 1999-2001, in Europa, nella media del Nord e del Sud Europa (che include l'Italia) per fascia di età alla diagnosi. Da De Angelis 2014 e appendice.

all'identificazione di forme in una fase clinica precoce e quindi suscettibile di un trattamento efficace, ma anche di una quota rilevante di casi a comportamento poco aggressivo. Questo potrebbe essere uno degli esempi nei quali un incremento di sopravvivenza non è un segno necessariamente positivo ma indica la diagnosi e il trattamento di forme che sarebbe stato più vantaggioso non diagnosticare. Il valore particolarmente elevato dell'incremento della sopravvivenza nei pazienti con tumore della prostata nei Paesi del Nord Europa è un segno indiretto di una diffusione maggiore della ricerca del PSA rispetto al resto dell'Europa. Differenze a livello internazionale d'incidenza e di sopravvivenza risultano associate, sia fra Paesi europei che per gli USA, all'intensità di diagnosi precoce (Neppl-Huber).

Al contrario, l'incremento relativamente modesto osservato nei Paesi nordici (+0,8) dei casi di melanoma può essere legato ai livelli di sopravvivenza già molto elevati e quindi al margine modesto di ulteriore incremento.

Nel Sud Europa (che include l'Italia) c'è stato per i casi diagnosticati nel 2005-2007 rispetto a quelli del 1999-2001 un incremento consistente sia per i tumori del retto (+5,8), che del colon (+4,3), osservato anche a livello europeo. Questo miglioramento è presumibilmente dovuto a un incremento della quota di pazienti che hanno ricevuto un trattamento più efficace, sia in termini di chirurgia curativa, sia di terapia integrata neoadiuvante e adiuvante. Un ruolo lo ha anche determinato il diffondersi delle pratiche di screening (ricerca del sangue occulto, esami endoscopici preventivi). Anche il miglioramento della

sopravvivenza per i linfomi non-Hodgkin (+3,7), anche se minore rispetto alla media europea o nord-europea, è presumibilmente legato al miglioramento terapeutico, sia chemioterapico che basato sull'uso di anticorpi monoclonali anti-CD20 (Hennessy).

La sopravvivenza per tumore in Italia risulta generalmente allineata con la media europea, e per molte sedi tumorali superiore a questa. Anche il confronto con i Paesi del Nord Europa, dove solitamente si documentano i valori più elevati di sopravvivenza oncologica offre, nel confronto con l'Italia, informazioni incoraggianti rispetto all'efficacia globale nel nostro sistema sanitario nelle sue componenti preventive, diagnostiche e terapeutiche.

## Bibliografia

AIRTUM Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2014 - Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. *Epidemiologia&Prevenzione* suppl.1, n.6, 2014.

De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, Trama A, Visser O, Brenner H, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Engholm G, Nennecke A, Siesling S, Ber-rino F, Capocaccia R; EURO-CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-5 a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23-24.

Ederer F, Heise H. The effect of eliminating deaths from

cancer on general population survival rates. Methodological note No. 11, End Results Evaluation Section, National Cancer Institute, Bethesda MD, 1959.

Neppl-Huber C, Zappa M, Coebergh JW, Rapiti E, Rachtan J, Hollecsek B, Rosso S, Aareleid T, Brenner H, Gondos A; EU-NICE Survival Working Group. Changes in incidence, survival and mortality of prostate cancer in Europe and the United States in the PSA era: additional diagnoses and avoided deaths. *Ann Oncol* 2012;23:1325-34.

Hennessy BT, Emer OH, Daly PA. Non-Hodgkin lymphoma: an update. *Lancet Oncology* 2004;5:341-53.

# 4 Gli andamenti temporali

## Gli andamenti temporali di incidenza e mortalità

---

La valutazione dei cambiamenti nel tempo dell'incidenza e della mortalità permettono, da un lato, di evidenziare le priorità, dall'altro di monitorare gli effetti di interventi di prevenzione primaria e secondaria così come dell'introduzione di nuove procedure terapeutiche.

I dati relativi ai trend temporali sono calcolati al netto dell'invecchiamento della popolazione, sia per la mortalità che per l'incidenza, e si riferiscono alla casistica dell'area di attività dei Registri Tumori AIRTUM del periodo 1999-2010, proiettata fino al 2015.

Uno degli aspetti principali che deve essere sottolineato nei dati presentati è la riduzione dell'incidenza del complesso dei tumori nel sesso maschile (-2,8%/anno dal 2006 al 2015) per l'effetto combinato della riduzione delle diagnosi di tumori del polmone e della prostata. L'insieme di tutti i tumori nel sesso femminile presenta, invece, un andamento in lieve crescita.

La riduzione dell'incidenza può essere imputabile alla riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio correlati al tumore, come ad esempio l'abitudine al fumo fra gli uomini, oppure alla diffusione di programmi atti a intercettare e a curare le malattie in fasi preinvasive, come accade per il tumore della cervice uterina o per il tumore del colon-retto, con la rimozione degli adenomi.

L'aumento di incidenza è un fenomeno complesso e può essere attribuito a diversi fattori, tra i quali l'aumentata esposizione ai fattori di rischio correlati al tumore, come nel caso del tumore del polmone nel sesso femminile, oppure alla fase di anticipazione della diagnosi grazie ai programmi di screening organizzato o alle campagne di prevenzione secondaria (ad esempio melanoma). Per il tumore della prostata, dopo una fase di crescita notevole iniziata nei primi anni '90 e legata alla diffusione del test per la ricerca del PSA, attualmente si è in una fase di riduzione – come evidenziata già negli USA – che andrà monitorata nei prossimi anni.

L'altro aspetto importante, ormai evidente da molti anni, è la continua riduzione della mortalità per il complesso dei tumori, sia tra gli uomini che tra le donne. Questo fenomeno indica che il Sistema sanitario nel nostro Paese funziona, nel suo complesso diagnostico-terapeutico (Tabella 21).

Sede tumorale	♂		♀	
	INCIDENZA		MORTALITÀ	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	▼	↔	▼	↔
Esofago	▼	↔	▼	↔
Stomaco	▼	▼	▼	▼
Colon-retto	(▲)▼	↔	↔	▼
Colon	(▲)↔	↔	↔	↔
Retto	(▲)▼	↔	▼	▼
Fegato	▼	↔	↔	↔
Vie biliari	↔	▼	↔	↔
Pancreas	▲	↔	↔	▲
Polmone	▼	▲	▼	▲
Osso	↔	↔	↔	↔
Melanoma	▲	▲	▼	↔
Mesotelioma	↔		↔	
Sarcoma di Kaposi	↔		▼	
Tessuti molli	↔	↔	↔	↔
Mammella femminile		(▲)▼		▼
Utero cervice		▼		▼ <sup>^</sup>
Utero corpo		▲		▼ <sup>^</sup>
Ovaio		▼		▼
Prostata	(▲↔)▼		▼	
Testicolo	▲		↔	
Rene e vie urinarie**	▲	↔	↔	↔
Vescica***	↔	↔	↔	↔
Sistema nervoso centrale	↔	↔	↔	↔
Tiroide	(▲)↔	(▲)↔	↔	↔
Linfoma di Hodgkin	↔	▲	↔	↔
Linfomi non-Hodgkin	↔	↔	↔	▼
Mieloma	↔	↔	↔	↔
Leucemie	↔	↔	↔	↔
Tutti i tumori, esclusi epitelomi della cute	(▲)▼	▲	▼	▼



Il calo di mortalità durante il periodo osservato è di circa 1% l'anno (-1,3% nel sesso maschile e -0,8% nel sesso femminile).

La riduzione della mortalità può essere imputata all'effetto di una riduzione del numero di persone che si ammalano (e quindi ad interventi di prevenzione primaria e secondaria), oppure all'introduzione di più efficaci misure diagnostico-terapeutiche (con miglioramento della sopravvivenza).

Da ascrivere al primo punto i cambiamenti per i tumori fumo-correlati nel sesso maschile (es. vie aero-digestive superiori, polmone e vescica), per i quali, infatti, si nota una sensibile riduzione anche di incidenza. Per altri tumori, come ad esempio quelli della mammella femminile e della prostata, la riduzione osservata della mortalità dell'1,4% e del 2,8% rispettivamente all'anno è imputabile soprattutto all'efficacia delle nuove terapie, in associazione anche a interventi di diagnosi precoce.

Il fenomeno dell'aumento della mortalità che emerge in alcuni casi (polmone tra le donne e pancreas anch'esso fra le donne) è da correlarsi all'aumento del numero di soggetti che si ammalano, in assenza di un miglioramento di terapie disponibili per queste sedi che rimangono ad alta letalità.

Nella presente analisi i trend di mammella e colon-retto non sono stati proiettati sulla base del trend osservato nell'ultimo periodo.

L'attivazione di nuovi programmi di screening è associata con un aumento delle diagnosi in corrispondenza del primo round (detto appunto "di prevalenza") e successiva riduzione.

In particolare per il tumore del colon-retto, il picco e seguente riduzione dell'incidenza sono verosimilmente dovuti all'anticipazione diagnostica e alla diminuzione degli adenomi. Considerando i dati attuali non è possibile fare proiezioni, non sapendo quanto peserà la riduzione degli adenomi.

Abbiamo ritenuto opportuno proiettare il trend utilizzando l'ultimo dato osservato nell'anno 2010 per mammella e colon-retto.

**TABELLA 21.** AIRTUM: trend tumorali 1999-2015 di incidenza e mortalità. Se c'è stato nel periodo più di un cambiamento del trend nella tabella è indicato il trend più recente.

▼ riduzione statisticamente significativa;

▲ aumento statisticamente significativo;

↔ trend stabile

\* comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe

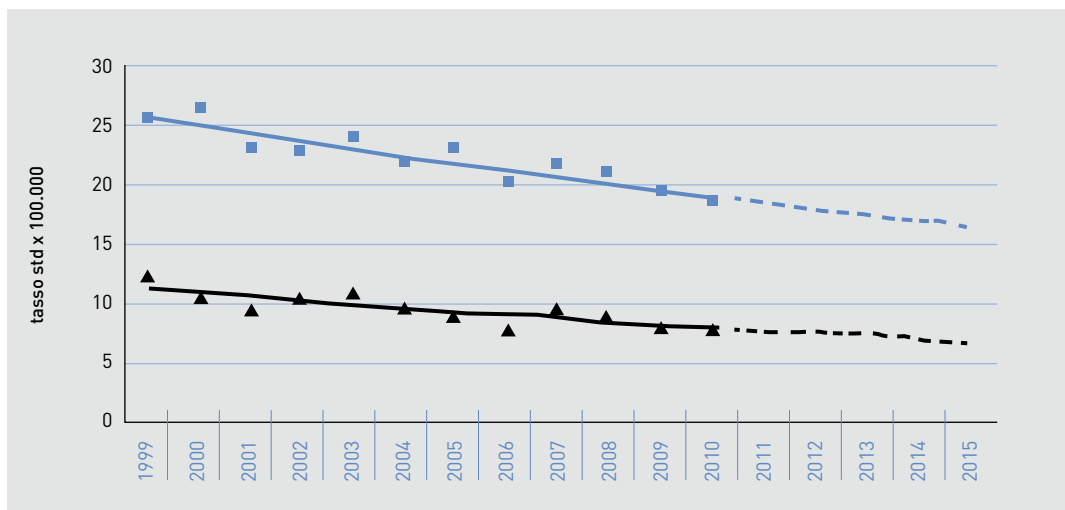
\*\* comprende rene, pelvi e uretere

\*\*\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti

^ mortalità per utero totale, che comprende cervice, corpo e utero non altrimenti specificato.



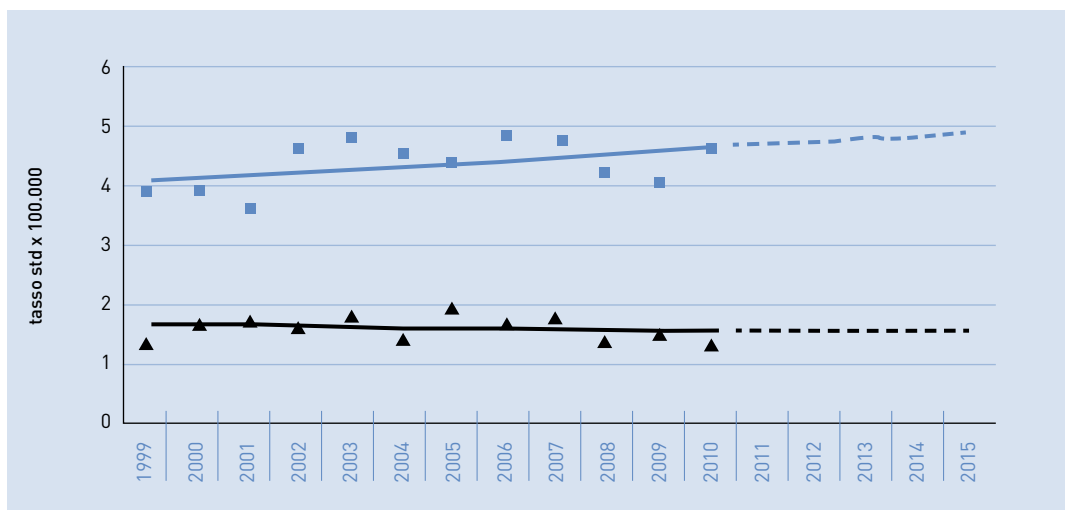
## TUMORE DELLE VIE AERODIGESTIVE SUPERIORI



**FIGURA 5A.** Tumore delle vie aerodigestive superiori, maschi.

■ I-APC: 1999-2015: -2,7\* (-3,5; -1,9)

▲ M-APC: 1999-2015: -3,1^ (-4,6; -1,6)



**FIGURA 5B.** Tumore delle vie aerodigestive superiori, femmine.

■ I-APC: 1999-2015: 1,1 (-0,6; 2,9)

▲ M-APC: 1999-2015: -0,6 (-3,3; 2,1)





## TUMORE DELL'ESOFAGO

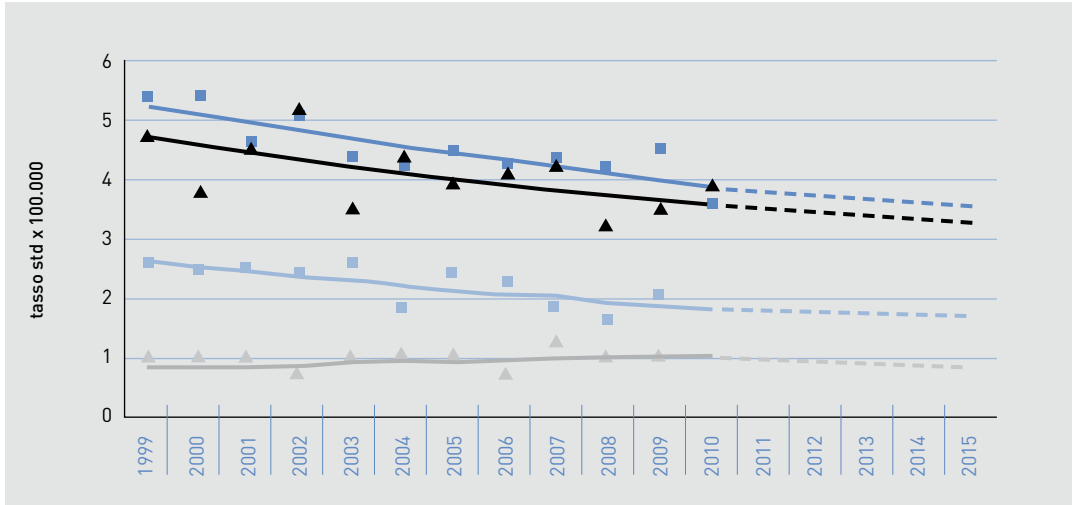


FIGURA 6A. Tumore dell'esofago, maschi.

- I-APC: 1999-2015:  $-2,8^{\wedge}$  (-3,9; -1,6)
- ▲ M-APC: 1999-2015:  $-2,5^{\wedge}$  (-4,8; -0,2)
- I-Squamoso-APC: 1999-2015:  $-3,5^{\wedge}$  (-4,8; -2,1)
- ▲ I-Adenocarcinoma-APC: 1999-2015: 2,5 (0; 5,1)

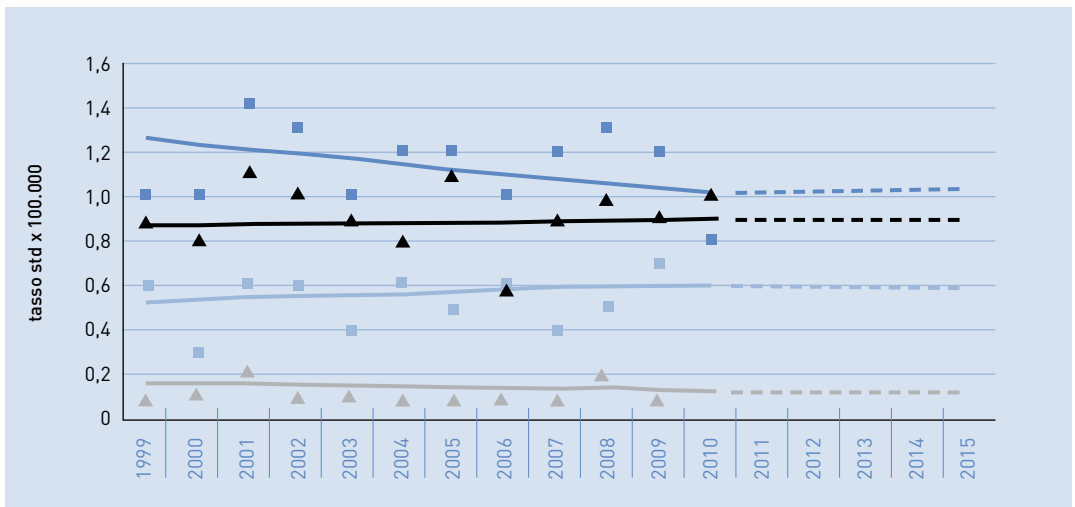


FIGURA 6B. Tumore dell'esofago, femmine.

- I-APC: 1999-2015:  $-1,9$  (-5; 1,3)
- ▲ M-APC: 1999-2015: 0,2 (-3,3; 3,9)
- I-Squamoso-APC: 1999-2015: 1,3 (-1,3; 3,9)
- ▲ I-Adenocarcinoma-APC: 1999-2015:  $-1,9$  (-6,6; 3)



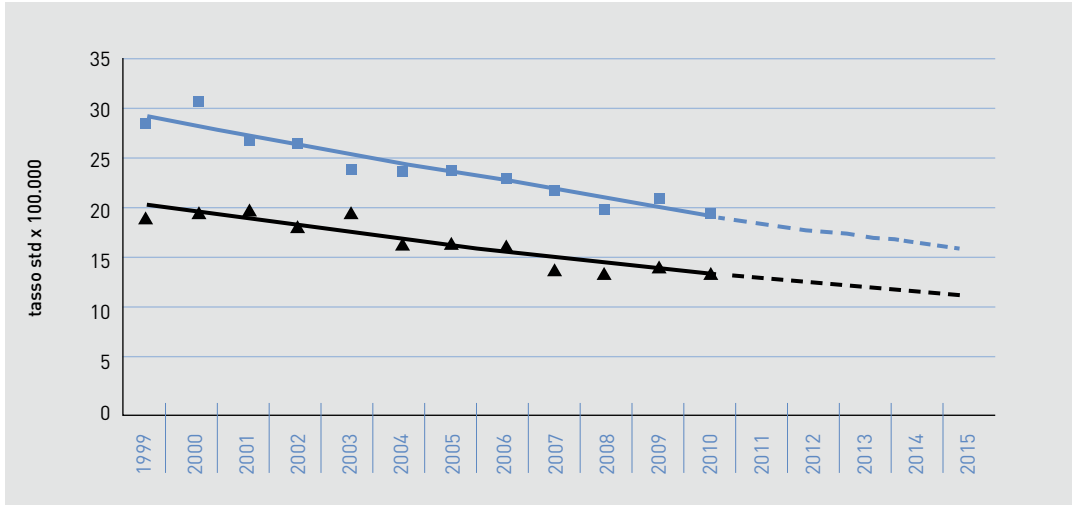
AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2015. Tassi standardizzati pop. europea.

APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Squamoso: icdo3 = 8070-8079, Adenocarcinoma: icdo3 = 8140-8149



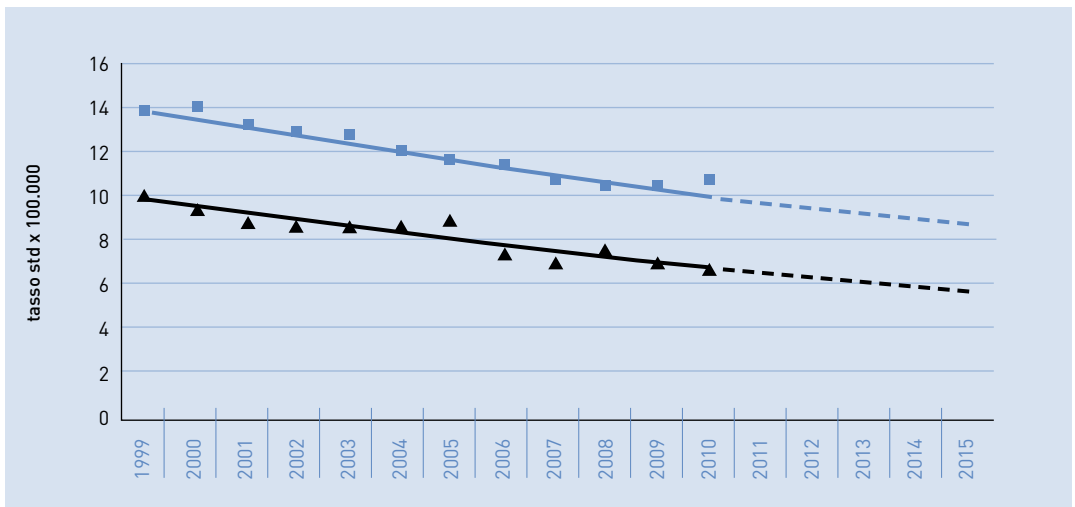
## TUMORE DELLO STOMACO



**FIGURA 7A.** Tumore dello stomaco, maschi.

■ I-APC: 1999-2015:  $-3,6^{\wedge}$  ( $-4,3$ ;  $-3$ )

▲ M-APC: 1999-2015:  $-3,5^{\wedge}$  ( $-4,4$ ;  $-2,7$ )



**FIGURA 7B.** Tumore dello stomaco, femmine.

■ I-APC: 1999-2015:  $-2,8$  ( $-3,2$ ;  $-2,4$ )

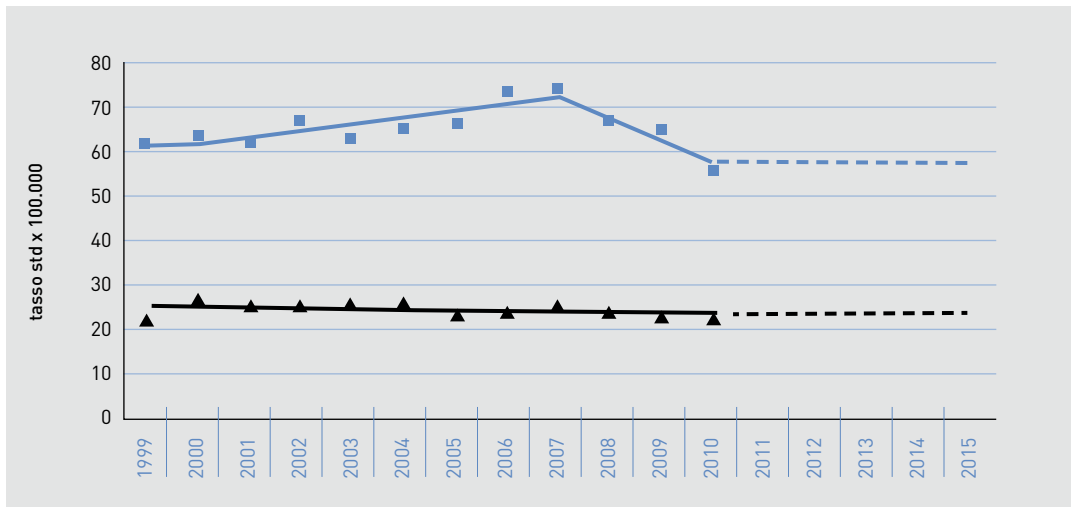
▲ M-APC: 1999-2015:  $-3,3^{\wedge}$  ( $-4,2$ ;  $-2,4$ )

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2015. Tassi standardizzati pop. europea.  
APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.



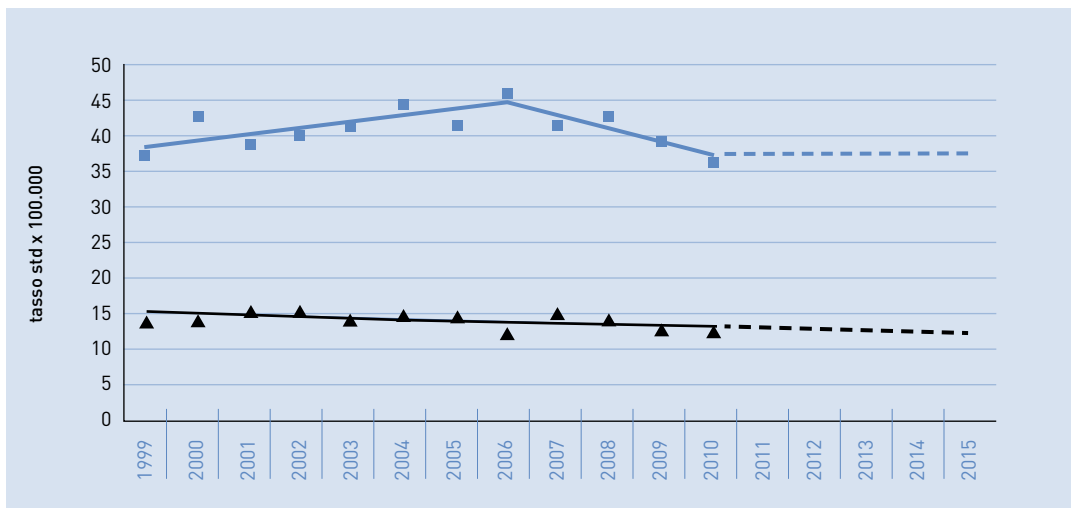


## TUMORE DEL COLON-RETTO



**FIGURA 8A.** Tumore del colon-retto, maschi.

■ I-APC: 1999-2007: 2,3<sup>^</sup> (0,9; 3,9), 2007-2010: -7,1<sup>^</sup> (-12,3; -1,6)      ▲ M-APC: 1999-2015: -0,6 (-1,5; 0,3)



**FIGURA 8B.** Tumore del colon-retto, femmine.

■ I-APC: 1999-2006: 2,1 (-0,1; 4,3), 2006-2010: -4,2 (-8,9; 0,8)      ▲ M-APC: 1999-2015: -1,2<sup>^</sup> (-2,4; 0)



AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2015. Tassi standardizzati pop. europea.

APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Nota: proiezione del trend di incidenza non disponibile.



## TUMORE DEL FEGATO

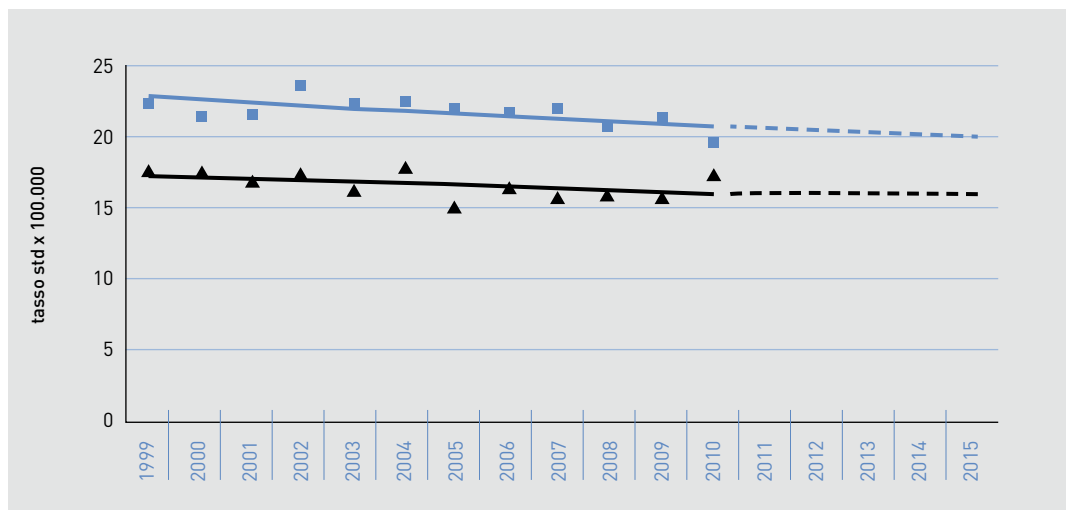


FIGURA 9A. Tumore del fegato, maschi.

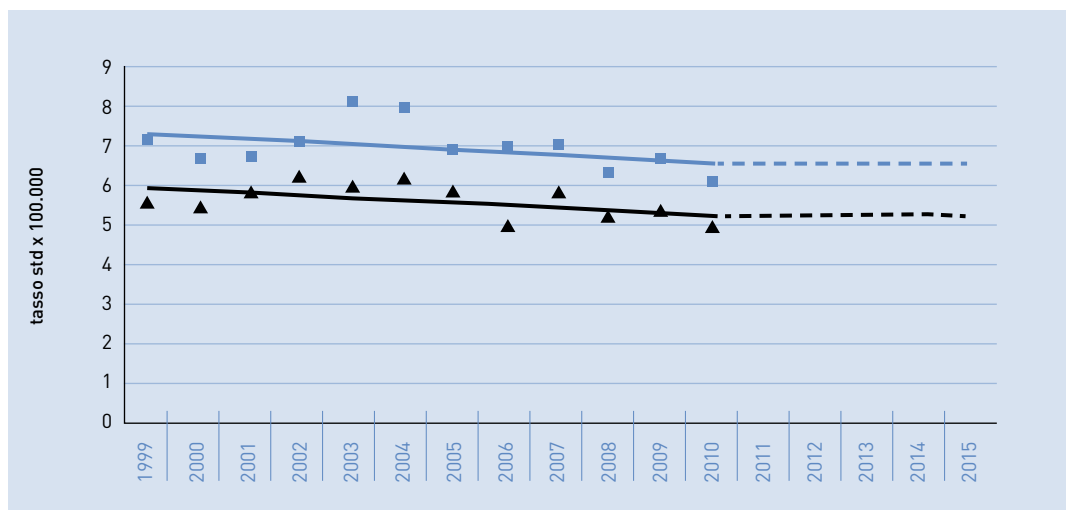
■ I-APC: 1999-2015:  $-0,8^{\wedge}$   $(-1,5; -0,2)$ ▲ M-APC: 1999-2015:  $-0,6$   $(-1,5; 0,3)$ 

FIGURA 9B. Tumore del fegato, femmine.

■ I-APC: 1999-2015:  $-0,9$   $(-2,4; 0,5)$ ▲ M-APC: 1999-2015:  $-1,1$   $(-2,3; 0,1)$ 



## TUMORE DEL PANCREAS

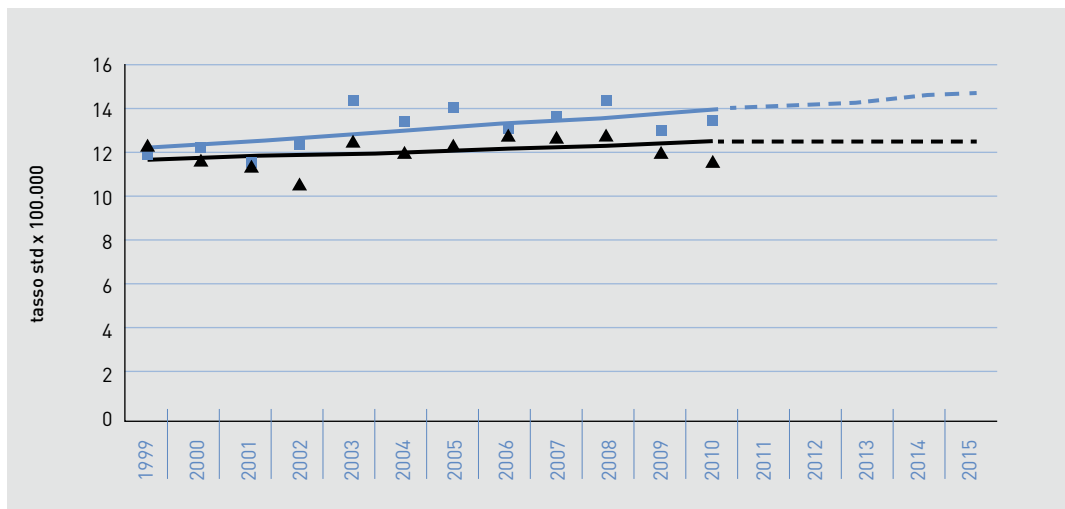


FIGURA 10A. Tumore del pancreas, maschi.

■ I-APC: 1999-2015: 1,2<sup>^</sup> (0,1; 2,3)

▲ M-APC: 1999-2015: 0,6 (-0,4; 1,6)

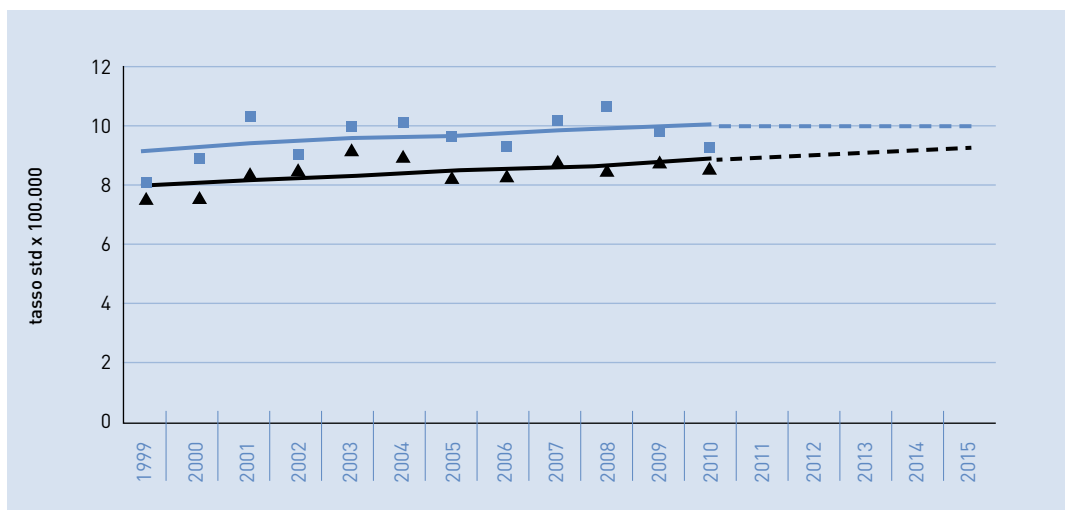


FIGURA 10B. Tumore del pancreas, femmine.

■ I-APC: 1999-2015: 0,8 (-0,5; 2,2)

▲ M-APC: 1999-2015: 0,9<sup>^</sup> (0; 1,8)

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2015. Tassi standardizzati pop. europea.

APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.



## TUMORE DEL POLMONE

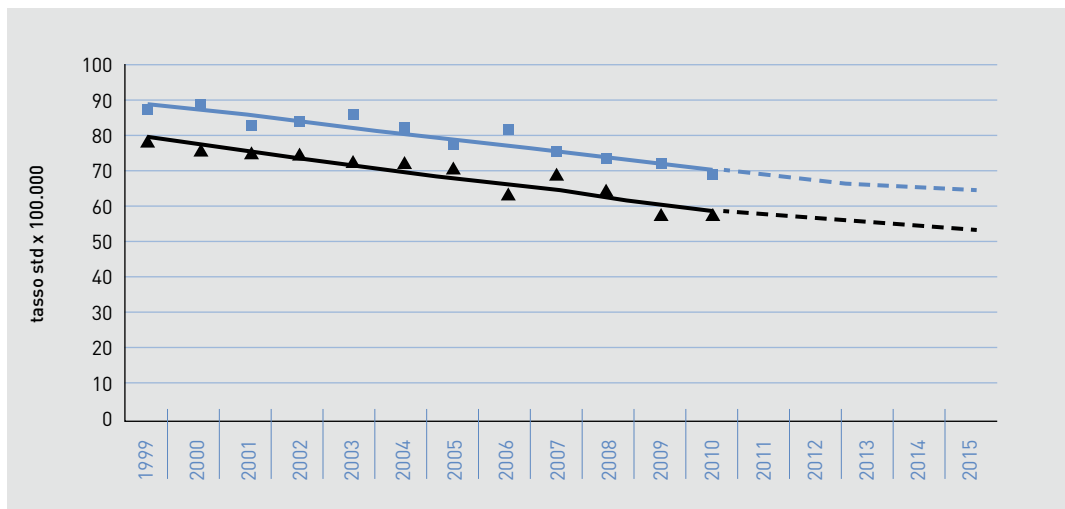


FIGURA 11A. Tumore del polmone, maschi.

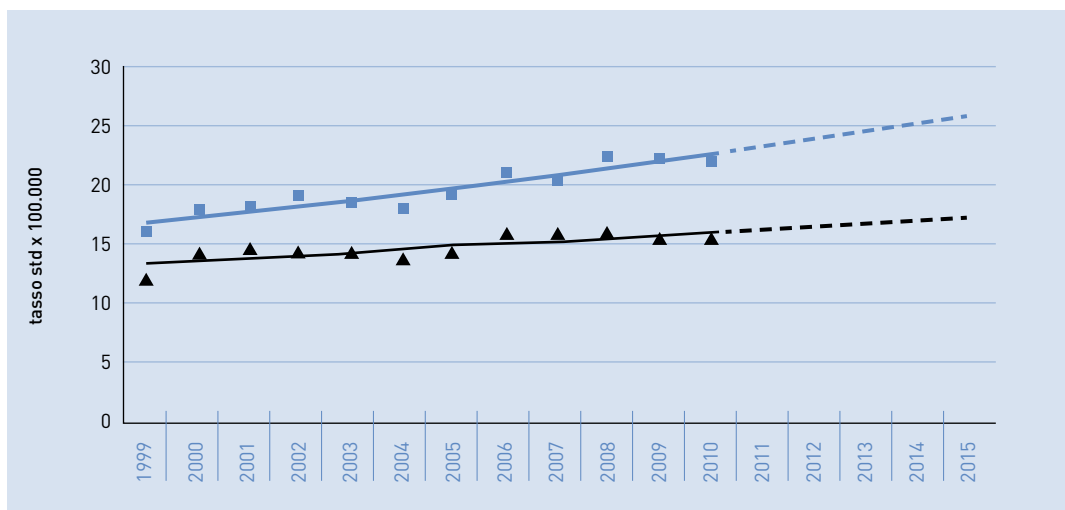
■ I-APC: 1999-2015:  $-2,0^{\wedge}$  ( $-2,5$ ;  $-1,6$ )▲ M-APC: 1999-2015:  $-2,5^{\wedge}$  ( $-3,1$ ;  $-1,9$ )

FIGURA 11B. Tumore del polmone, femmine.

■ I-APC: 1999-2015:  $2,7^{\wedge}$  ( $2$ ;  $3,4$ )▲ M-APC: 1999-2015:  $1,6^{\wedge}$  ( $0,6$ ;  $2,5$ )





## CUTE (MELANOMI)

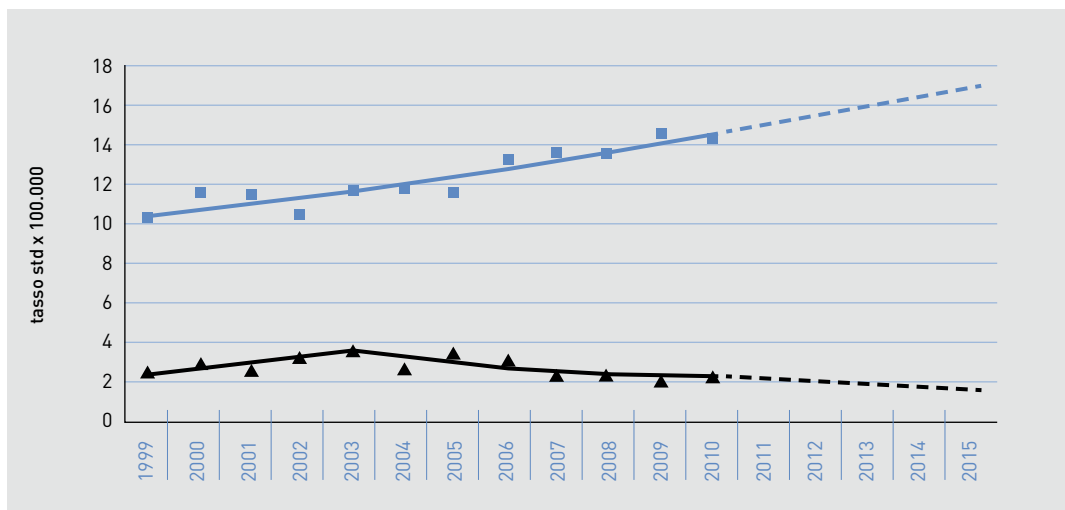


FIGURA 12A. Cute (melanomi), maschi.

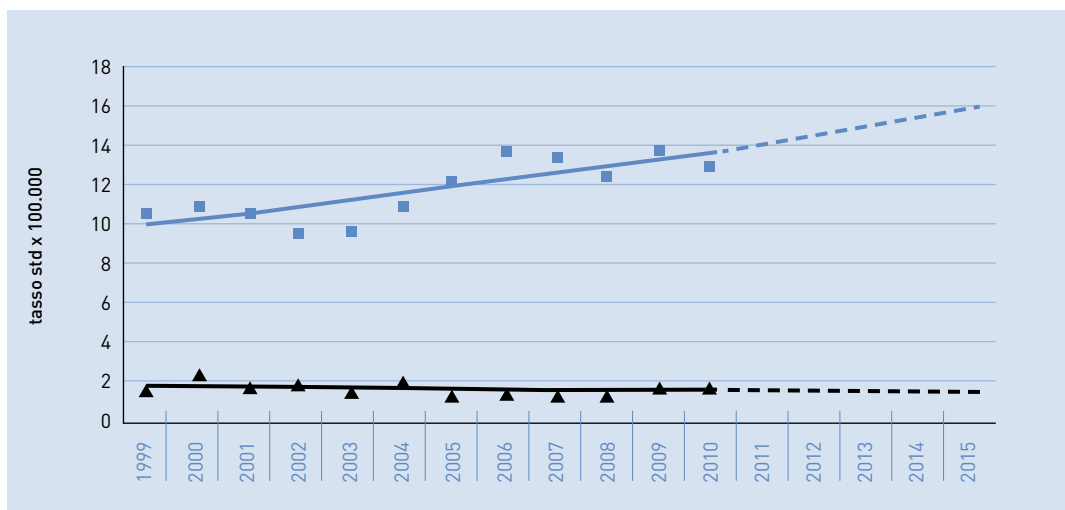
■ I-APC: 1999-2015: 3,2<sup>^</sup> (2,3; 4)▲ M-APC: 1999-2003: 9,6 (-2,5; 23,0); 2003-2015: -7,1<sup>^</sup> (-12,1; -1,7)

FIGURA 12B. Cute (melanomi), femmine.

■ I-APC: 1999-2015: 3,1<sup>^</sup> (1,4; 4,7)

▲ M-APC: 1999-2015: -1,5 (-4; 1,1)



AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2015. Tassi standardizzati pop. europea.

APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.



## MESOTELIOMA

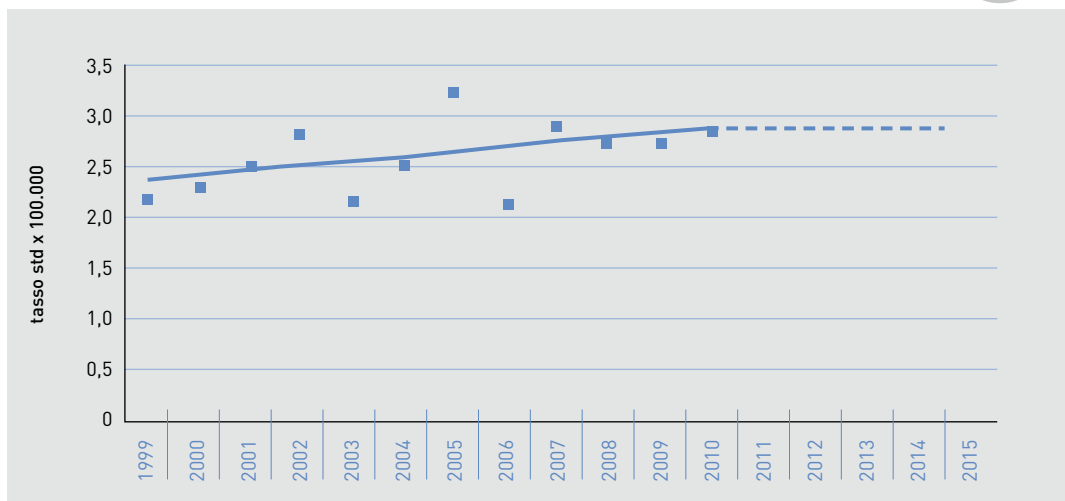


FIGURA 13A. Mesotelioma, maschi.

■ I-APC: 1999-2015: 1,7 (-0,6; 4)



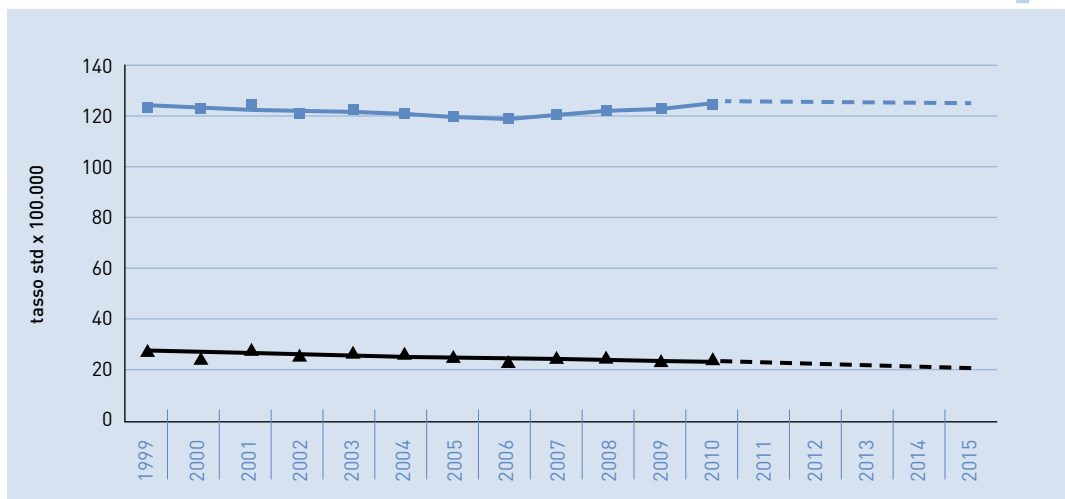
FIGURA 13B. Mesotelioma, femmine.

■ I-APC: 1999-2015: 0 (-4,5; 4,8)





## TUMORE DELLA MAMMELLA FEMMINILE



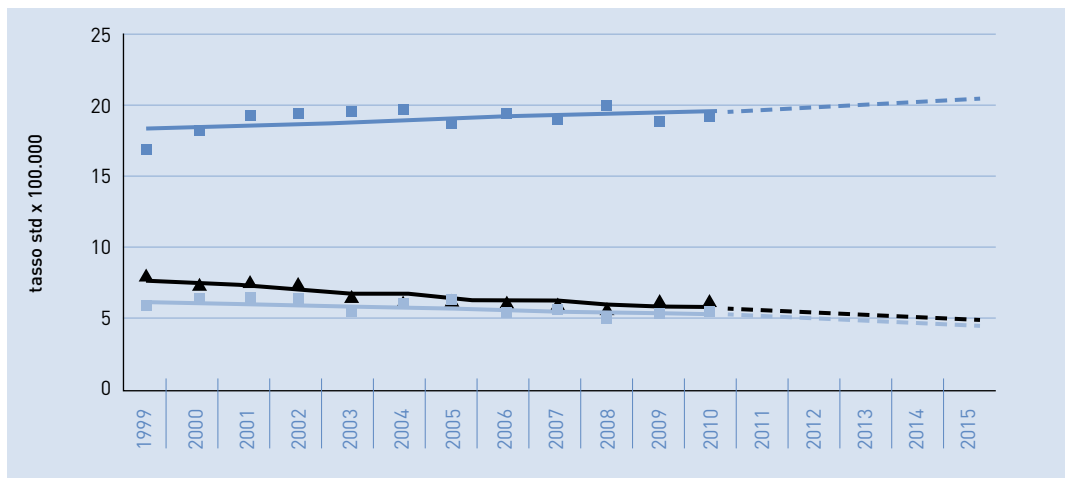
**FIGURA 14.** Tumore della mammella femminile.

■ I-APC: 1999-2006:  $-0,5^{\wedge} (-0,8; -0,1)$ ; 2006-2010:  $1,0^{\wedge} (0,2; 1,8)$     ▲ M-APC: 1999-2010:  $-1,4^{\wedge} (-2,1; -0,7)$

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2015. Tassi standardizzati pop. europea.

APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

## TUMORE DEL CORPO DELL'UTERO E DELLA CERVICE UTERINA



**FIGURA 15.** Tumore del corpo dell'utero e della cervice uterina.

■ I corpo-APC: 1999-2015:  $0,7^{\wedge} (0; 1,4)$     ▲ I cervice-APC: 1999-2015:  $-2,9^{\wedge} (-4; -1,7)$

■ M-APC: 1999-2015:  $-1,4^{\wedge} (-2,5; -0,2)$

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità (utero totale) 1999-2015. Tassi standardizzati pop. europea.

APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

NOTA: una quota rilevante dei decessi dovuti a tumori dell'utero sono codificati come utero n.a.s. (non altrimenti specificato), per tale motivo si riporta nel grafico la mortalità della categoria 'utero totale', che include utero cervice, corpo e n.a.s.



## TUMORE DELL'OVAIO

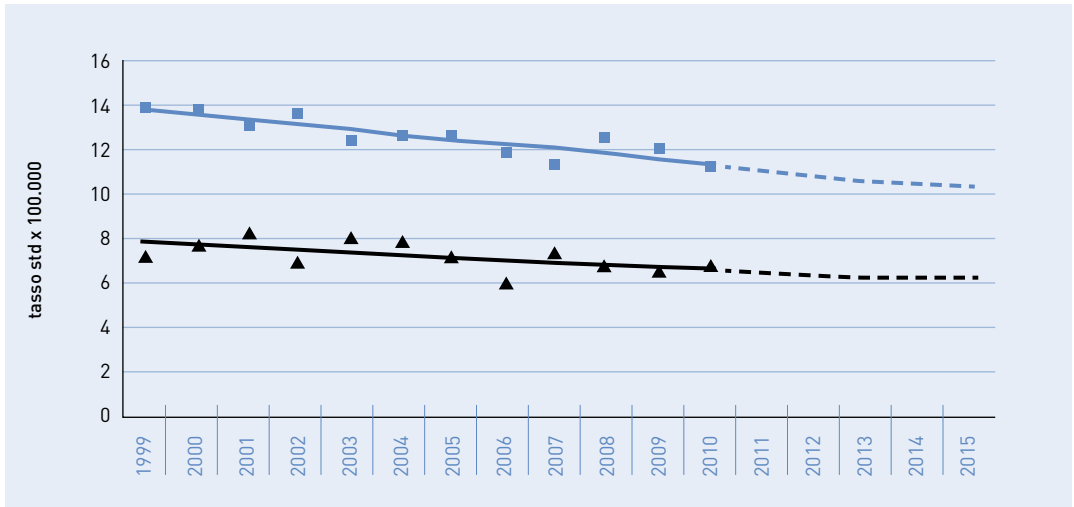


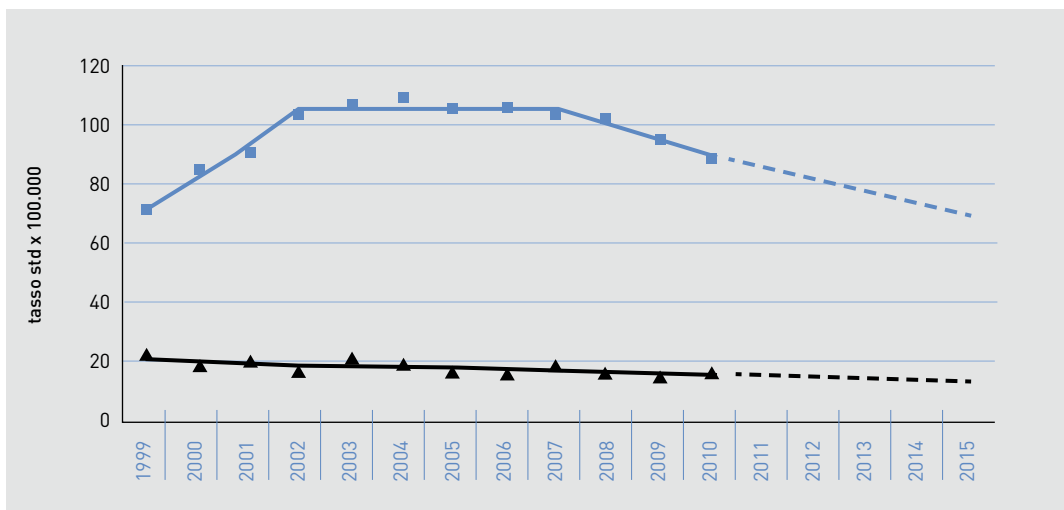
FIGURA 16. Tumore dell'ovaio.

■ I-APC: 1999-2015: -1,7 (-2,3; -1)

▲ M-APC: 1999-2015: -1,5<sup>^</sup> (-2,9; -0,1)



## TUMORE DELLA PROSTATA

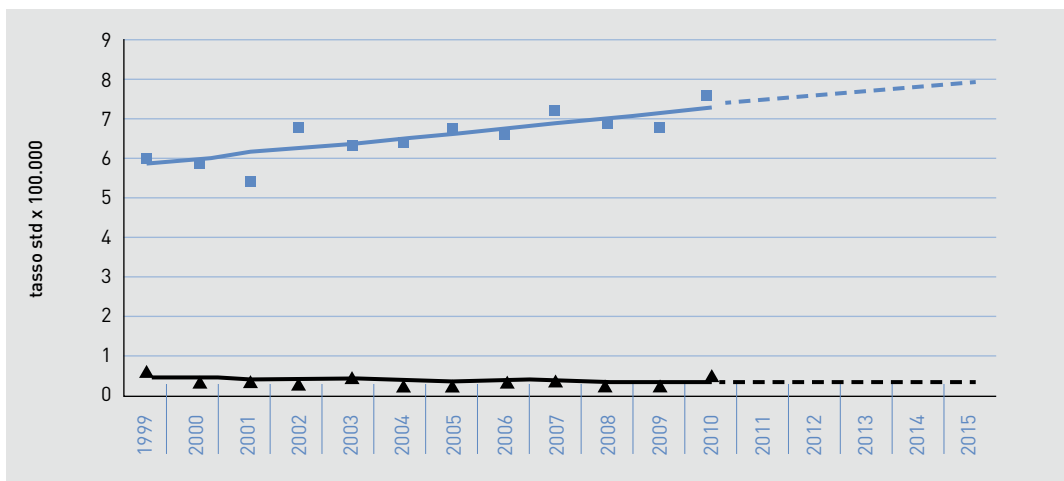


**FIGURA 17.** Tumore della prostata.

■ I-APC: 1999-2002: 13,2<sup>^</sup> (9,5; 17,1); 2002-2007: 0 (-1,8; 1,8); 2007-2015: -5,0<sup>^</sup> (-7,9; -2,1)

▲ M-APC: 1999-2015: -2,3<sup>^</sup> (-3,6; -0,9)

## TUMORE DEL TESTICOLO



**FIGURA 18.** Tumore del testicolo.

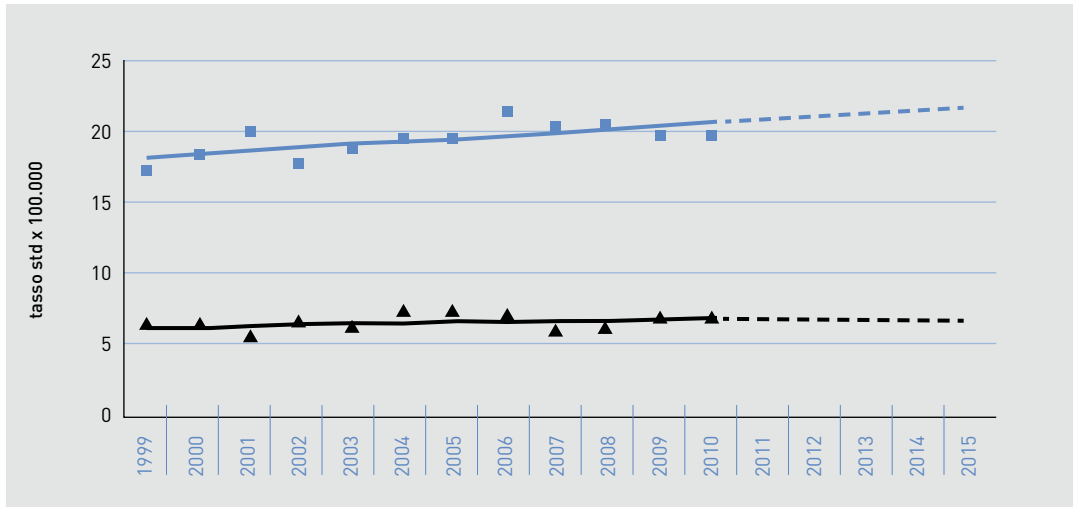
■ I-APC: 1999-2015: 2,0<sup>^</sup> (1; 3)

▲ M-APC: 1999-2015: -2,8 (-7,7; 2,3)





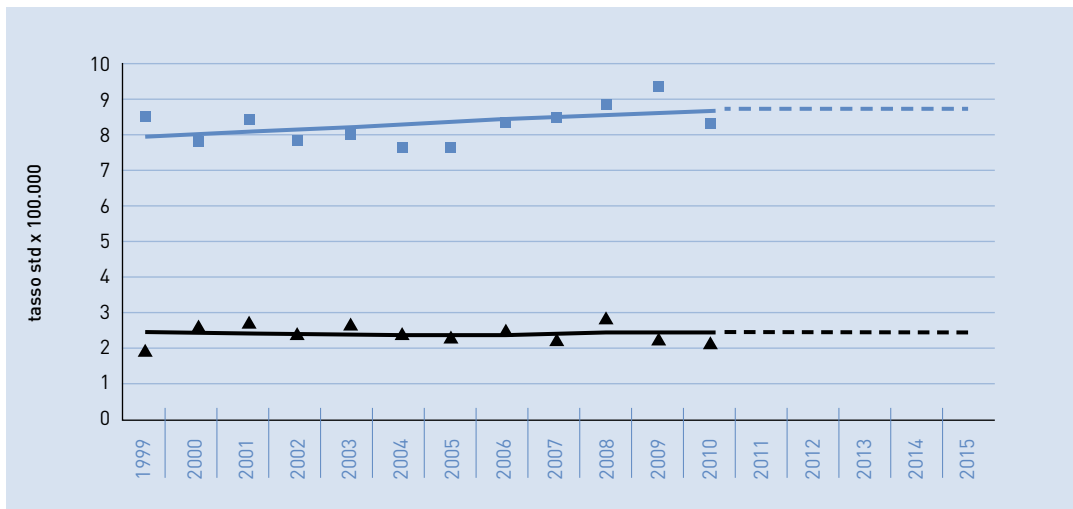
## TUMORE DEL RENE E DELLE VIE URINARIE



**FIGURA 19A.** Tumore del rene e delle vie urinarie\*, maschi.

■ I-APC: 1999-2015: 1,1<sup>^</sup> (0,2; 1,9)

▲ M-APC: 1999-2015: 0,9 (-0,5; 2,3)



**FIGURA 19B.** Tumore del rene e delle vie urinarie\*, femmine.

■ I-APC: 1999-2015: 0,8 (-0,2; 1,9)

▲ M-APC: 1999-2015: -0,4 (-2,5; 1,8)



AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2015. Tassi standardizzati pop. europea.

APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

\*i tumori delle vie urinarie rappresentano il 15% del totale



## TUMORE DELLA VESCICA

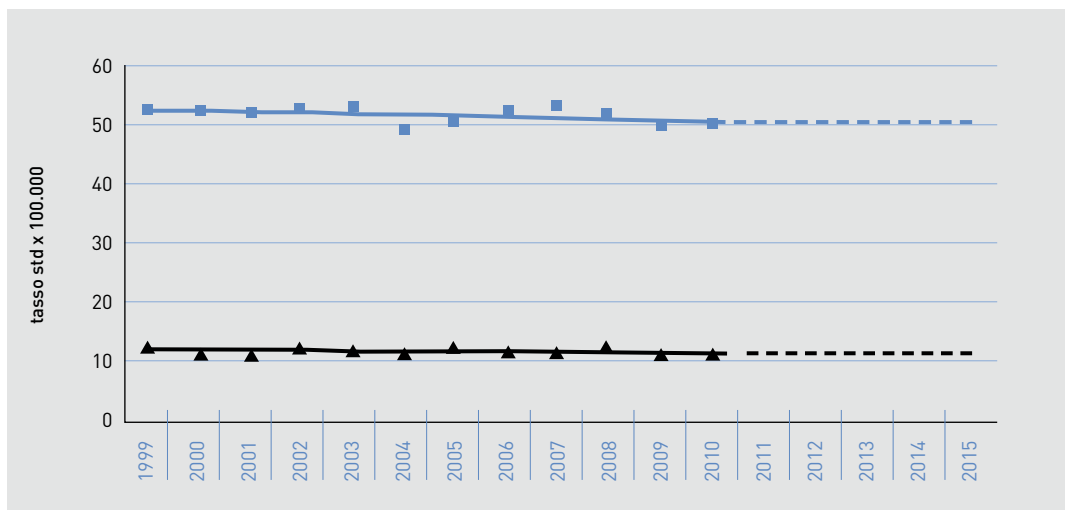


FIGURA 20A. Tumore della vescica, maschi.

■ I-APC: 1999-2015: -0,3 (-0,7; 0,1)

▲ M-APC: 1999-2015: -0,5 (-1,2; 0,2)

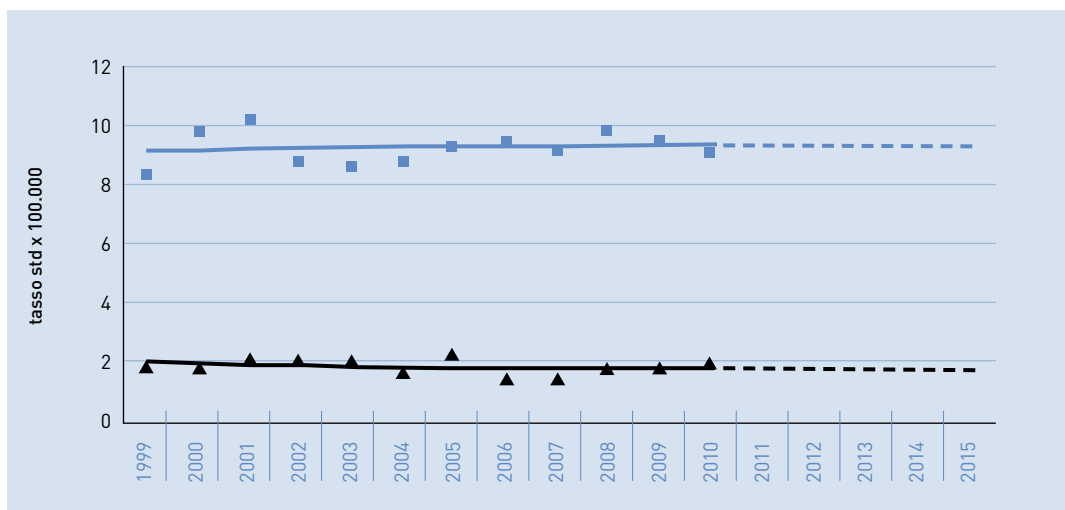


FIGURA 20B. Tumore della vescica, femmine.

■ I-APC: 1999-2015: 0,1 (-1; 1,3)

▲ M-APC: 1999-2015: -1,1 (-3,3; 1,1)





## TUMORE DELLA TIROIDE

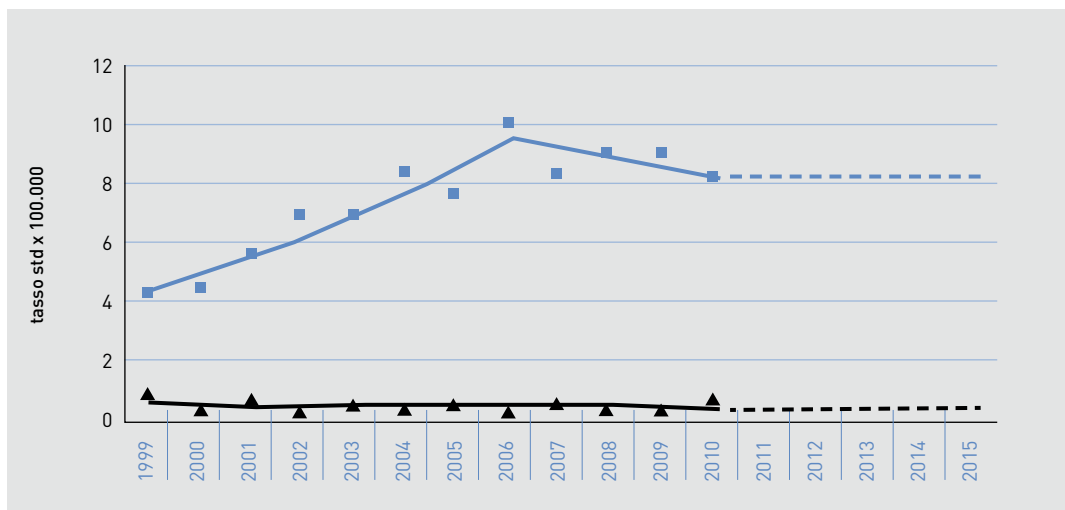


FIGURA 21A. Tumore della tiroide, maschi.

■ I-APC: 1999-2006: 11,4<sup>^</sup> (6,7; 16,2); 2006-2015: -3,5 (-11,4; 5,0)

▲ M-APC: 1999-2015: -0,9 (-5,3; 3,8)

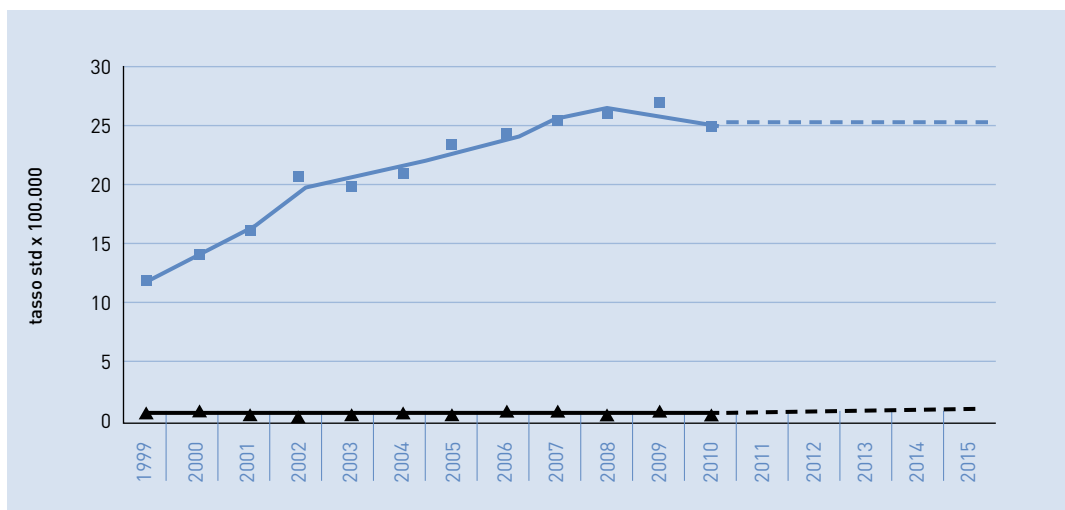


FIGURA 21B. Tumore della tiroide, femmine.

■ I-APC: 1999-2002: 17,5<sup>^</sup> (11,9; 23,4); 2002-2008: 5,3 (3,5; 7,2); 2008-2015: -2,8 (-9,6; 4,4)

▲ M-APC: 1999-2015: 0,2 (-4,4; 5,1)



AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2015. Tassi standardizzati pop. europea.  
 APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.





## LINFOMA DI HODGKIN

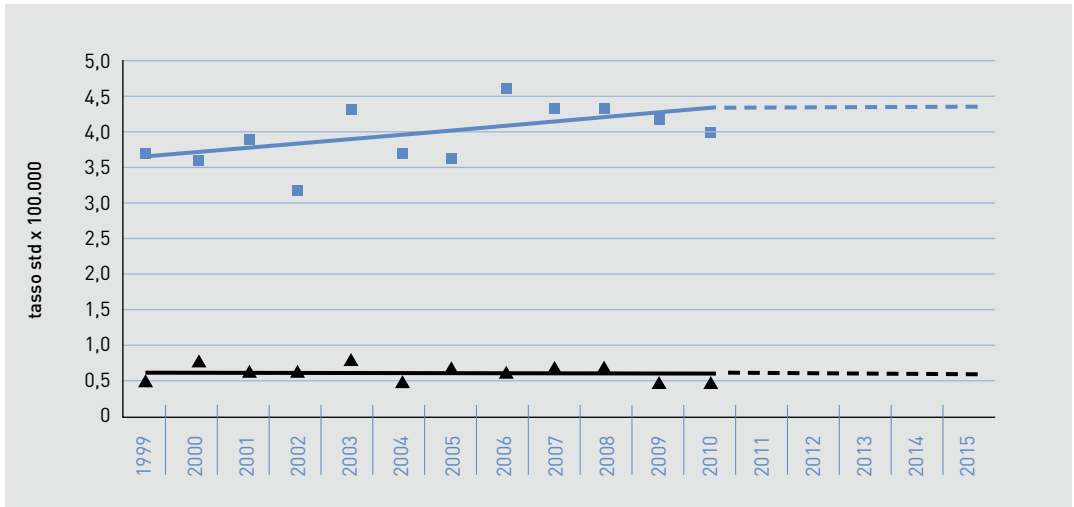


FIGURA 22A. Linfoma di Hodgkin, maschi.

■ I-APC: 1999-2015: 1,5 (-0,1; 3,2)

▲ M-APC: 1999-2015: -0,5 (-4,1; 3,1)

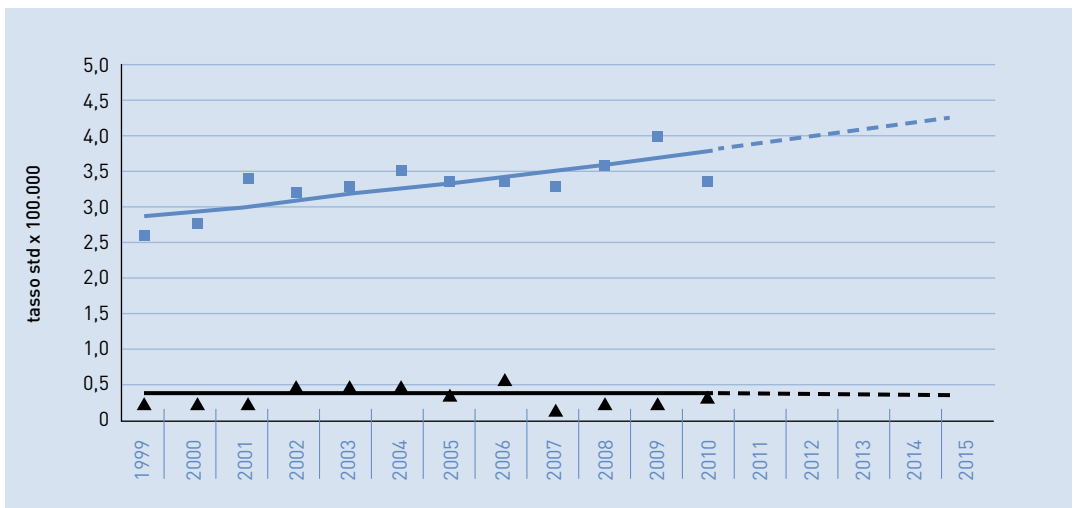


FIGURA 22B. Linfoma di Hodgkin, femmine.

■ I-APC: 1999-2015: 2,6^ (1,2; 4)

▲ M-APC: 1999-2015: 0,3 (-6; 6,9)





## LINFOMI NON-HODGKIN

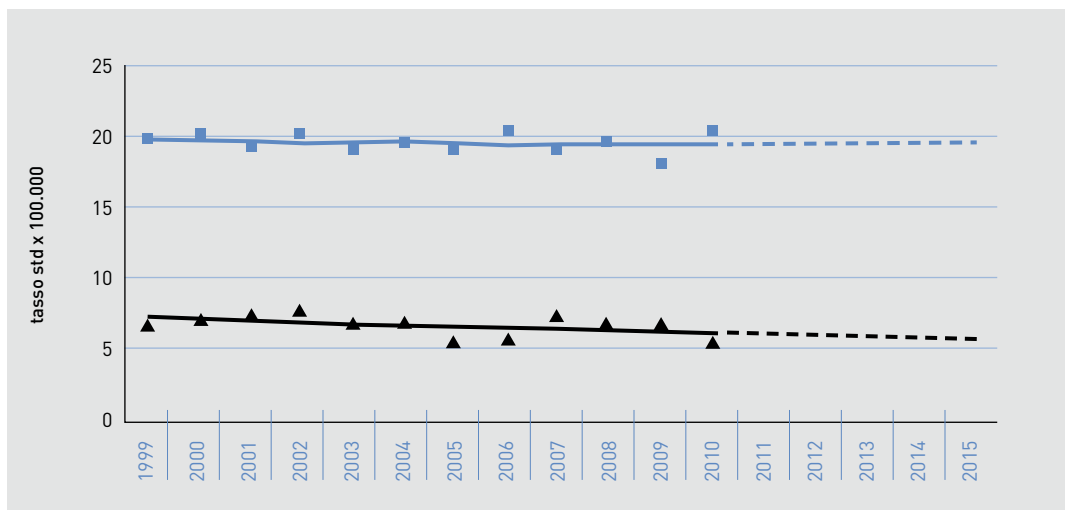


FIGURA 23A. Linfomi non-Hodgkin, maschi.

■ I-APC: 1999-2015: -0,1 (-0,7; 0,5)

▲ M-APC: 1999-2015: -1,6 (-3,6; 0,5)

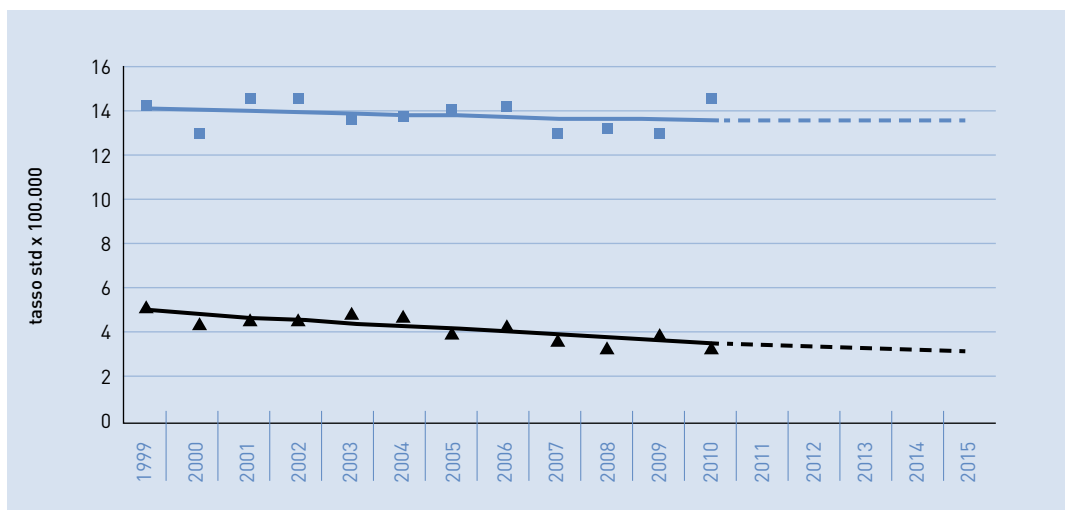


FIGURA 23B. Linfomi non-Hodgkin, femmine.

■ I-APC: 1999-2015: -0,3 (-1,2; 0,5)

▲ M-APC: 1999-2015: -3,2^ (-4,3; -2)





## LEUCEMIA

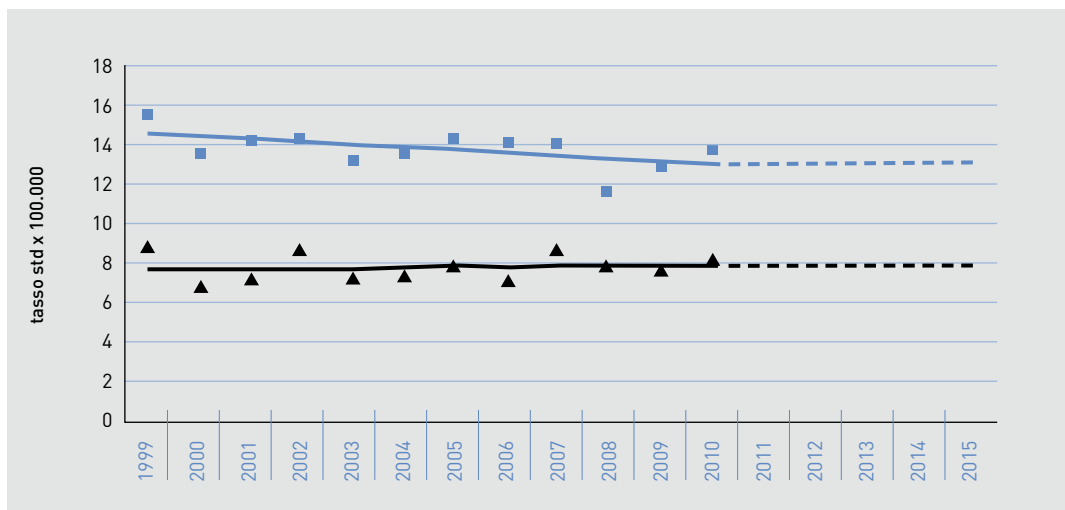


FIGURA 24A. Leucemia, maschi.

■ I-APC: 1999-2015: -1 (-2,1; 0,2)

▲ M-APC: 1999-2015: 0,2 (-1,3; 1,8)

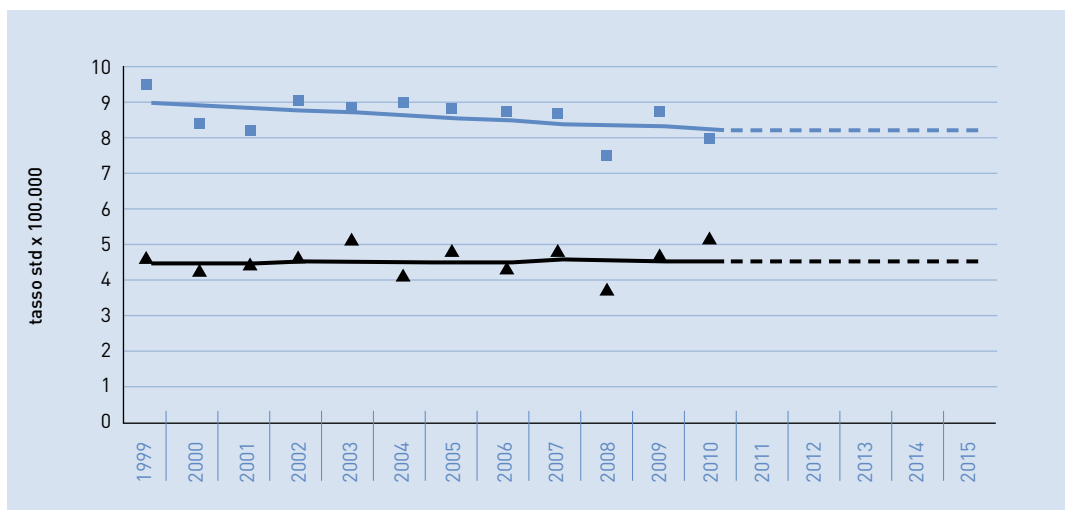


FIGURA 24B. Leucemia, femmine.

■ I-APC: 1999-2015: -0,8 (-1,8; 0,3)

▲ M-APC: 1999-2015: 0,2 (-1,5; 1,9)



AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2015. Tassi standardizzati pop. europea.  
 APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.



## TUTTI I TUMORI (ESCLUSI CARCINOMI DELLA CUTE)

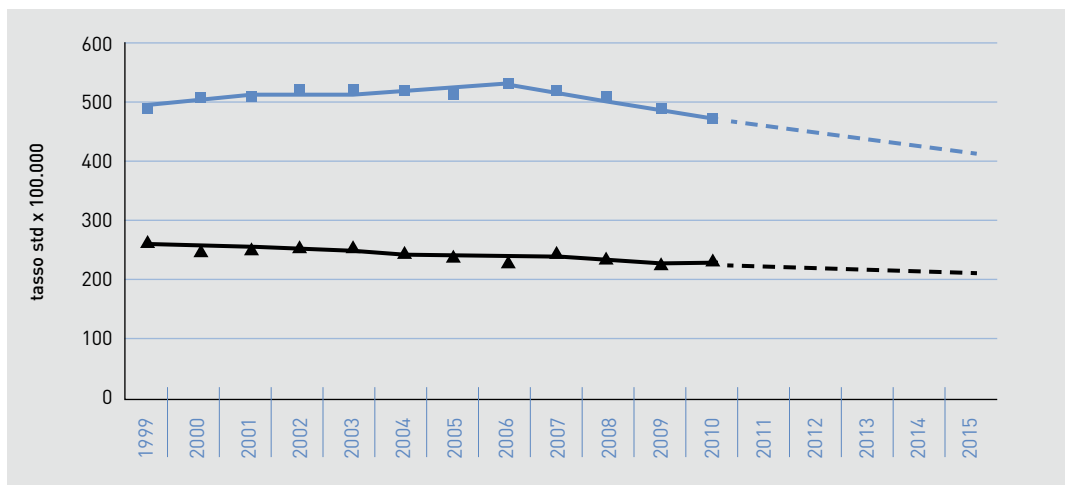


FIGURA 25A. Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute, maschi.

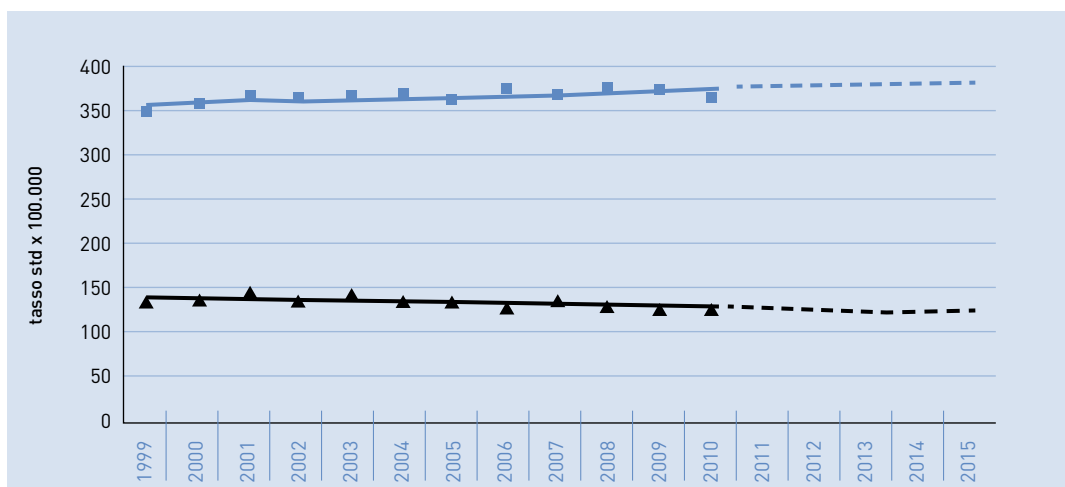
■ I-APC: 1999-2006:  $0,9^{\wedge}$  (0,3; 1,5); 2006-2015:  $-2,8^{\wedge}$  (-4,1; -1,5)▲ M-APC: 1999-2015:  $-1,3^{\wedge}$  (-1,6; -1)

FIGURA 25B. Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute, femmine.

■ I-APC: 1999-2001:  $1,5^{\wedge}$  (1,0; 2,1); 2001-2015:  $0,4^{\wedge}$  (0,1; 0,6)▲ M-APC: 1999-2015:  $-0,8^{\wedge}$  (-1,3; -0,3)

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2015. Tassi standardizzati pop. europea.

APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.



## PRIMI CINQUE TUMORI PER FREQUENZA DI DIAGNOSI IN ITALIA

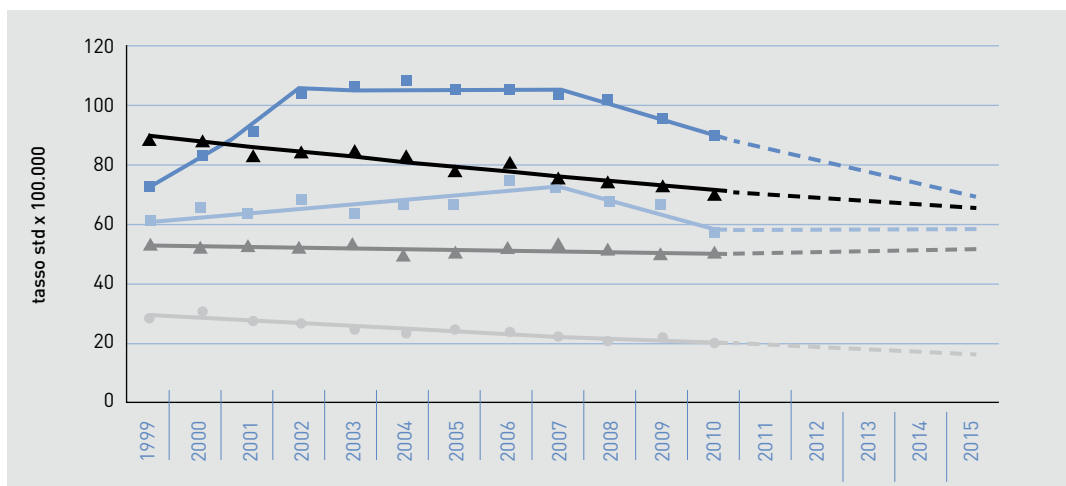


FIGURA 26A. Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati in Italia, maschi.

- Prostata-APC: 1999-2002: 13,2<sup>^</sup> (9,5; 17,1); 2002-2007: 0 (-1,8; 1,8); 2007-2015: -5,0<sup>^</sup> (-7,9; -2,1)
- ▲ Polmone-APC: 1999-2015: -2,0<sup>^</sup> (-2,5; -1,6)
- Colonretto-APC: 1999-2007: 2,3<sup>^</sup> (0,9; 3,9); 2007-2010: -7,1<sup>^</sup> (-12,3; -1,6)
- ▲ Vescica-APC: 1999-2015: -0,3 (-0,7; 0,1)
- Stomaco-APC: 1999-2015: -3,6<sup>^</sup> (-4,3; -3)

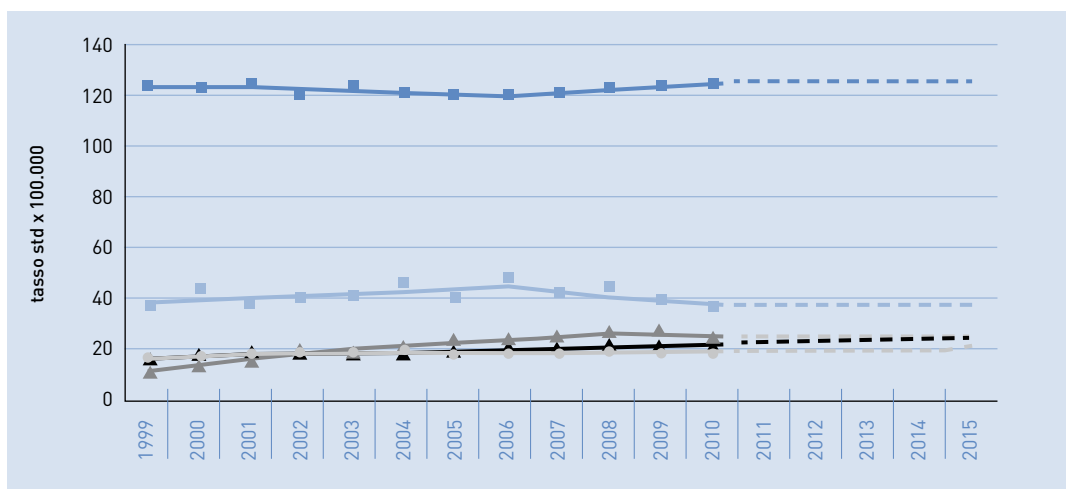


FIGURA 26B. Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati in Italia, femmine.

- Mammella-APC: 1999-2006: -0,5<sup>^</sup> (-0,8; -0,1); 2006-2010: 1,0<sup>^</sup> (0,2; 1,8)
- ▲ Polmone-APC: 1999-2015: 2,7<sup>^</sup> (2; 3,4)
- Colonretto-APC: 1999-2006: 2,1 (-0,1; 4,3); 2006-2010: -4,2 (-8,9; 0,8)
- ▲ Tiroide-APC: 1999-2002: 17,5<sup>^</sup> (11,9; 23,4); 2002-2008: 5,3 (3,5; 7,2); 2008-2015: -2,8 (-9,6; 4,4)
- Utero corpo-APC: 1999-2015: 0,7<sup>^</sup> (0; 1,4)



Stima dei trend tumorali di incidenza 1999-2015. Tassi standardizzati pop. europea.

APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua).



## PRIME CINQUE CAUSE DI MORTE ONCOLOGICA IN ITALIA

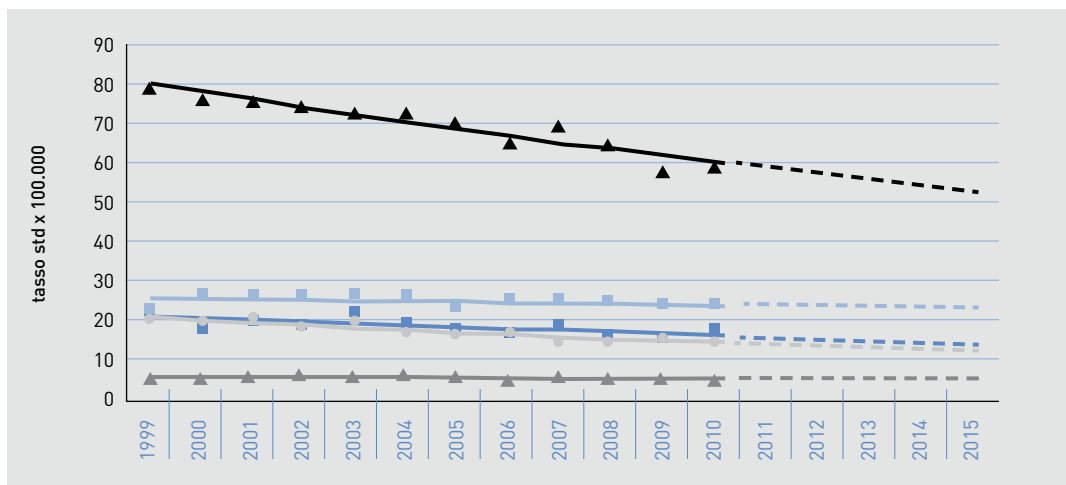


FIGURA 26C. Prime cinque cause di morte oncologica in Italia, maschi.

- Prostata-APC: 1999-2015:  $-2,3^{\wedge}$  (-3,6; -0,9)
- ▲ Polmone-APC: 1999-2015:  $-2,5^{\wedge}$  (-3,1; -1,9)
- Colonretto-APC: 1999-2015:  $-0,6$  (-1,5; 0,3)
- ▲ Fegato-APC: 1999-2015:  $-1,1$  (-2,3; 0,1)
- Stomaco-APC: 1999-2015:  $-3,5^{\wedge}$  (-4,4; -2,7)

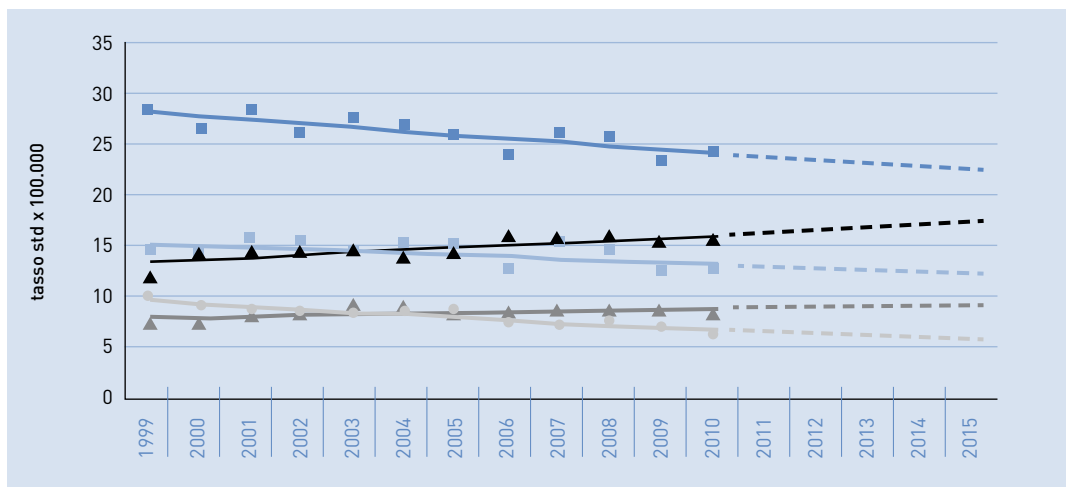


FIGURA 26D. Prime cinque cause di morte oncologica in Italia, femmine.

- Mammella-APC: 1999-2015:  $-1,4^{\wedge}$  (-2,1; -0,7)
- ▲ Polmone-APC: 1999-2015:  $1,6^{\wedge}$  (0,6; 2,5)
- Colonretto-APC: 1999-2015:  $-1,2^{\wedge}$  (-2,4; 0)
- ▲ Pancreas-APC: 1999-2015:  $0,9^{\wedge}$  (0; 1,8)
- Stomaco-APC: 1999-2015:  $-3,3^{\wedge}$  (-4,2; -2,4)



Stima dei trend tumorali di incidenza 1999-2015. Tassi standardizzati pop. europea.  
APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua).

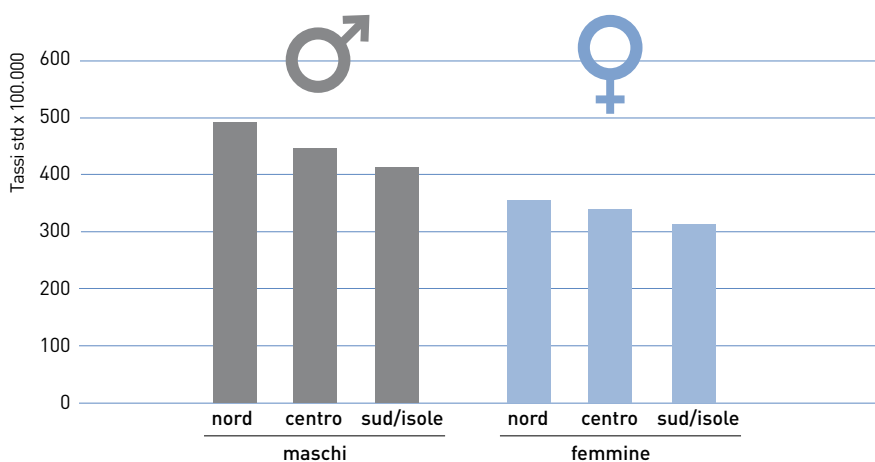
## 5 Confronti geografici nazionali

I confronti geografici presentati in questo paragrafo sono basati sui dati AIRTUM 2007-2011. L'Italia presenta un quadro oncologico ancora eterogeneo per i principali indicatori epidemiologici (incidenza, prevalenza, mortalità e sopravvivenza), con variazioni che solitamente seguono un andamento Nord-Sud.

### Incidenza

Per quanto riguarda l'incidenza, in entrambi i sessi, si osserva ancora un gradiente geografico, con livelli che si riducono dal Nord al Sud. Più precisamente il tasso d'incidenza standardizzato (sulla popolazione europea) è, per il totale dei tumori, tra gli uomini più basso dell'8% al Centro e del 13% al Sud rispetto al Nord e del 5% e del 13% per quanto riguarda le donne (Figura 27).

Questo gradiente può riconoscere varie cause, legate sia a modelli di vita propri di un passato ancora compatibile con la latenza oncologica sia con una



**FIGURA 27.** AIRTUM 2007-2011. Tutti i tumori, esclusi i tumori epiteliali della cute. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso.



Sede	Maschi			Femmine		
	Nord	Centro	Sud/isole	Nord	Centro	Sud/isole
<b>Vie aerodigestive superiori*</b>	21,0	15,4	18,2	4,9	3,3	3,7
Esofago	4,7	2,3	2,4	1,2	0,8	0,6
Stomaco	21,9	23,8	15,7	10,8	12,8	8,1
Colon-retto	65,6	72,1	54,1	41,1	40,6	35,7
Colon	45,3	46,7	35,6	29,1	27,3	24,6
Retto	20,2	25,4	18,5	11,9	13,4	11,1
Fegato	20,6	14,2	20,8	6,0	4,9	7,9
Colecisti e vie biliari	4,1	3,6	5,1	3,9	4,3	4,9
Pancreas	13,7	11,8	10,8	10,3	8,5	7,8
Polmone	68,1	66,7	68,4	21,1	19,1	14,0
Osso	1,1	0,8	1,1	0,8	1,1	0,8
Cute (melanomi)	14,6	12,4	8,1	13,4	12,7	7,4
Mesotelioma	3,1	1,8	2,3	1,0	0,3	0,5
Sarcoma di Kaposi	1,4	0,5	1,8	0,3	0,1	0,5
Tessuti molli	2,8	2,8	2,7	2,1	1,4	1,8
Mammella	1,0	1,3	1,0	118,5	103,5	94,4
Utero cervice	0,0	0,0	0,0	6,0	6,7	5,9
Utero corpo	0,0	0,0	0,0	17,0	17,9	16,9
Ovaio	0,0	0,0	0,0	11,6	10,4	11,4
Prostata	99,8	79,8	66,8	0,0	0,0	0,0
Testicolo	6,7	6,7	6,5	0,0	0,0	0,0
Rene, vie urinarie**	20,7	19,0	13,3	8,8	8,0	5,5
Parenchima	17,7	16,8	11,0	7,8	7,1	4,9
Pelvi e vie urinarie	3,0	2,3	2,3	1,0	0,9	0,6
Vescica***	45,9	39,5	53,9	8,7	6,9	8,5
Sistema nervoso centrale	8,6	8,3	8,1	6,0	5,1	5,9
Tiroide	6,8	9,5	7,4	19,7	28,0	24,8
Linfoma di Hodgkin	3,6	4,7	3,8	3,2	4,0	3,4
Linfoma non-Hodgkin	18,2	17,3	15,8	13,0	13,1	10,4
Mieloma	6,6	6,6	5,7	4,6	3,5	4,1
Leucemie	12,0	13,3	12,6	7,6	8,4	8,1
<b>Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute</b>	<b>488,4</b>	<b>447,5</b>	<b>423,4</b>	<b>355,1</b>	<b>338,0</b>	<b>307,8</b>

**TABELLA 22.** AIRTUM: AIRTUM 2007-2011. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso (x 100.000).

\* comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe

\*\* comprende rene, pelvi e uretere

\*\*\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.



minore esposizione ai fattori cancerogeni al Sud (fumo di tabacco, inquinamento ambientale ecc.) che a maggiori fattori protettivi al Sud (stile di vita alimentare, fattori legati alla vita riproduttiva, ecc.).

Attualmente la tendenza all'uniformazione riproduce un modello comune di tipo occidentale che porterà, nel tempo, a una maggiore uniformazione dei livelli di incidenza. Parte delle differenze possono essere legate anche al fatto che sempre al Sud, per alcune sedi tumorali, c'è una minore diffusione di programmi di screening (mammella, colon) o di campagne di diagnosi precoce (es. melanoma).

Il dato medio è confermato per molti tumori singoli, per i quali la frequenza al netto dell'invecchiamento è superiore al Nord rispetto al Sud, in entrambi i sessi (Tabelle 22 e 23).

Il rapporto fra i tassi di incidenza è circa 2 (doppio al Nord rispetto al Sud), per esofago, melanoma, rene e vie urinarie, in entrambi i sessi.

Da segnalare la controtendenza del tumore del fegato (donne), del tumore delle vie biliari, del Sarcoma di Kaposi e della tiroide, che mostrano un tasso di incidenza superiore al Sud rispetto al Nord. Il dato, già noto nella letteratura scientifica, è stato messo in relazione a locali condizioni genetiche e ambientali (come la prevalenza di infezione da virus dell'epatite B e/o C per il tumore del fegato) peculiari delle zone del meridione d'Italia, anche se la cronaca recente relativa alla scoperta di discariche abusive di rifiuti tossici apre nuove possibilità eziologiche che richiedono una specifica valutazione.

## Mortalità

---

Anche per quanto riguarda la mortalità, il netto gradiente Nord-Sud, osservato negli anni precedenti, si sta man mano ridimensionando, con una tendenza verso l'allineamento, per effetto dei trend di mortalità, che globalmente si stanno riducendo al Nord e al Centro mentre restano stabili al Sud (Tabella 24).

Attualmente, per la totalità dei tumori, si osserva un quadro simile a quello dell'incidenza, con valori inferiori di circa il 14% sia al Centro sia al Sud, in entrambi i sessi, rispetto al Nord (Tabella 25).

## Sopravvivenza

---

Per quanto riguarda la sopravvivenza, sebbene con differenze meno elevate rispetto agli anni precedenti, si mantiene attualmente ancora un gradiente Nord-Sud, a sfavore delle aree meridionali, sia per il totale dei tumori che per alcune delle sedi principali, come esemplificato nella Tabella 26.



Sede	Maschi		Femmine	
	Centro	Sud /isole	Centro	Sud/isole
<b>Vie aerodigestive superiori*</b>	-27%	-13%	-33%	-24%
Esofago	-51%	-49%	-33%	-50%
Stomaco	8,7%	-28%	19%	-25%
Colon-retto	10%	-18%	-1%	-13%
Colon	3%	-21%	-6%	-15%
Retto	26%	-8%	13%	-7%
Fegato	-31%	1%	-18%	32%
Colecisti e vie biliari	-12%	24%	10%	26%
Pancreas	-14%	-21%	-17%	-24%
Polmone	-2%	0%	-9%	-34%
Osso	-27%	0%	38%	0%
Cute (melanomi)	-15%	-45%	-5%	-45%
Mesotelioma	-42%	-26%	-70%	-50%
Sarcoma di Kaposi	-64%	29%	-67%	67%
Tessuti molli	0%	-4%	-33%	-14%
Mammella	30%	0%	-13%	-20%
Utero cervice			12%	-2%
Utero corpo			5%	-1%
Ovaio			-10%	-2%
Prostata	-20%	-33%		
Testicolo	0%	-3%		
Rene, vie urinarie**	-8%	-36%	-9%	-38%
Parenchima	-5%	-38%	-9%	-37%
Pelvi e vie urinarie	-23%	-23%	-10%	-40%
Vescica***	-14%	17%	-21%	-2%
Sistema nervoso centrale	-3%	-6%	-15%	-2%
Tiroide	40%	9%	42%	26%
Linfoma di Hodgkin	31%	6%	25%	6%
Linfoma non-Hodgkin	-5%	-13%	1%	-20%
Mieloma	0%	-14%	-24%	-11%
Leucemie	11%	5%	11%	7%
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	-8%	-13%	-5%	-13%

**TABELLA 23.** AIRTUM 2007-2011. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso (x 100.000). Differenze percentuali rispetto al Nord.

\* comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe

\*\* comprende rene, pelvi e uretere

\*\*\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.



Sede	Maschi			Femmine		
	Nord	Centro	Sud/isole	Nord	Centro	Sud/isole
<b>Wie aerodigestive superiori*</b>	9,6	8,3	7,9	1,8	1,1	1,3
Esofago	4,5	2,4	2,2	1,0	0,4	0,6
Stomaco	16,6	16,8	11,2	7,7	8,4	5,8
Colon-retto	25,2	24,7	21,8	14,6	14,4	13,6
Colon	18,5	18,9	17,2	11,0	11,1	11,3
Retto	6,7	5,8	4,5	3,5	3,3	2,3
Fegato	17,1	11,5	17,3	5,4	5,4	7,6
Colecisti e vie biliari	3,6	2,9	3,4	3,4	3,1	3,4
Pancreas	13,8	10,2	10,2	10,0	7,4	7,2
Polmone	63,9	56,2	60,2	17,1	13,6	11,1
Osso	0,7	1,0	1,0	0,5	0,5	0,7
Cute (melanomi)	2,7	2,0	2,2	1,6	2,1	1,3
Mesotelioma	9,8	2,7	5,6	5,0	1,4	3,7
Sarcoma di Kaposi	8,4	1,5	3,5	4,2	0,5	2,5
Tessuti molli	1,1	1,1	0,9	0,9	1,0	0,7
Mammella	0,4	0,4	0,5	26,8	21,8	23,9
Utero (totale)	0,0	0,0	0,0	5,1	5,6	6,2
Ovaio	0,0	0,0	0,0	7,7	6,4	6,1
Prostata	16,6	16,6	17,6	0,0	0,0	0,0
Testicolo	0,3	0,2	0,4	0,0	0,0	0,0
Rene, vie urinarie	7,2	6,4	4,7	2,6	2,2	1,6
Vescica	9,9	11,5	13,2	1,8	1,8	1,7
Sistema nervoso centrale	6,4	8,2	6,2	4,1	4,8	4,0
Tiroide	0,5	0,5	0,5	0,6	0,5	0,5
Linfoma di Hodgkin	0,6	0,6	0,8	0,3	0,5	0,5
Linfoma non-Hodgkin	6,8	5,2	5,2	4,2	3,0	3,2
Mieloma	3,5	3,1	3,5	2,5	2,1	2,5
Leucemie	7,7	9,0	8,3	4,3	5,2	4,8
<b>Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute</b>	<b>246,7</b>	<b>213,3</b>	<b>217,9</b>	<b>140,2</b>	<b>121,0</b>	<b>120,6</b>

**TABELLA 24.** AIRTUM: AIRTUM 2007-2011. Tassi di mortalità standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso (x 100.000).

\* comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe



Sede	Maschi		Femmine	
	Centro	Sud /isole	Centro	Sud/isole
Vie aerodigestive superiori*	-14%	-18%	-39%	-28%
Esofago	-47%	-51%	-60%	-40%
Stomaco	1%	-33%	9%	-25%
Colon-retto	-2%	-13%	-1%	-7%
Colon	2%	-7%	1%	3%
Retto	-13%	-33%	-6%	-34%
Fegato	-33%	1%	0%	41%
Colecisti e vie biliari	-19%	-6%	-9%	0%
Pancreas	-26%	-26%	-26%	-28%
Polmone	-12%	-6%	-20%	-35%
Osso	43%	43%	0%	40%
Cute (melanomi)	-26%	-19%	31%	-19%
Mesotelioma	-72%	-43%	-72%	-26%
Sarcoma di Kaposi	-82%	-58%	-88%	-40%
Tessuti molli	0%	-18%	11%	-22%
Mammella	0%	25%	-19%	-11%
Utero (totale)			10%	22%
Ovaio			-17%	-21%
Prostata	0%	6%		
Testicolo	-33%	33%		
Rene, vie urinarie	-11%	-35%	-15%	-38%
Vescica	16%	33%	0%	-6%
Sistema nervoso centrale	28%	-3%	17%	-2%
Tiroide	0%	0%	-17%	-17%
Linfoma di Hodgkin	0%	33%	67%	67%
Linfoma non-Hodgkin	-24%	-24%	-29%	-24%
Mieloma	-11%	0%	-16%	0%
Leucemie	17%	8%	21%	12%
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	-14%	-12%	-14%	-14%

**TABELLA 25.** AIRTUM: AIRTUM 2007-2011. Tassi di mortalità standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso (x 100.000). Differenze percentuali rispetto al Nord.

\* comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe



Sede	Maschi				Femmine			
	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud
Vie aerodigestive superiori	56	54	57	55	55	57	58	58
Esofago	11	12	10	8	15	16	-	5
Stomaco	32	30	30	27	34	37	37	33
Colon-retto	57	60	58	56	60	60	61	56
Colon	58	60	60	58	60	61	62	56
Retto	56	59	56	53	59	58	60	56
Fegato	17	15	14	15	18	15	17	14
Colecisti e vie biliari	17	17	18	15	18	16	15	14
Pancreas	7	5	6	6	9	8	10	8
Polmone	13	14	14	11	17	17	19	15
Osso	42	50	55	55	56	63	63	60
Cute (melanomi)	84	82	82	73	90	89	88	82
Mesotelioma	7	7	8	15	7	10	16	10
Sarcoma di Kaposi	85	86	88	83	81	99	90	96
Tessuti molli	64	63	61	62	66	65	61	70
Mammella					87	85	86	81
Utero cervice					67	67	70	65
Utero corpo					78	76	76	71
Ovaio					38	37	41	35
Prostata	91	89	85	78				
Testicolo	89	89	96	90				
Rene	66	67	69	60	68	72	70	63
Vescica*	79	79	78	77	76	76	77	76
Sistema nervoso centrale	22	20	24	20	28	24	32	28
Tiroide	89	89	88	78	91	93	89	89
Linfoma di Hodgkin	78	83	80	81	84	85	81	88
Linfomi non-Hodgkin	58	61	57	53	60	64	59	53
Mieloma	45	48	48	43	42	48	49	49
Leucemie	49	45	42	45	45	44	44	47
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	52	52	51	49	61	61	61	57

**TABELLA 26.** Sopravvivenza (%) relativa standardizzata 5 anni dopo la diagnosi per alcune delle principali sedi tumorali, per area geografica (periodo di incidenza 2000-2004, Airtum pool). Da AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza. Epidemiol Prev 2011; 26(5-6): Suppl. 1

\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

Sede	Maschi				Femmine			
	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud
<b>Vie aerodigestive superiori*</b>	372	354	263	250	101	103	72	65
Esofago	15	18	6	6	5	6	2	2
Stomaco	159	178	204	83	118	147	157	59
Colon-retto	764	775	736	437	699	657	611	390
Colon	535	550	475	286	502	481	405	270
Retto	220	222	147	199	177	164	191	115
Fegato	74	67	42	51	27	24	17	24
Colecisti e vie biliari	15	13	11	15	19	16	19	13
Pancreas	21	23	19	14	26	25	20	15
Polmone	255	225	222	167	102	94	74	44
Osso	19	14	17	14	37	25	42	29
Cute (melanomi)	210	218	148	79	251	266	186	98
Mesotelioma	10	8	5	5	5	3	1	1
Sarcoma di Kaposi	33	19	7	18	11	6	3	10
Tessuti molli	44	47	41	33	41	38	26	28
Mammella					2.495	2.332	1.749	1.356
Utero cervice					247	205	192	163
Utero corpo					400	369	341	270
Ovaio					164	151	141	116
Prostata	1.428	1.395	1.015	588				
Testicolo	158	151	141	103				
Rene, vie urinarie**	268	286	234	126	148	169	125	73
Vescica***	772	677	587	628	184	178	128	115
Sistema nervoso centrale	55	59	69	53	61	61	67	60
Tiroide	78	95	100	85	234	317	338	315
Linfoma di Hodgkin	102	90	94	82	78	68	61	66
Linfoma non-Hodgkin	228	232	178	145	212	208	170	122
Mieloma	44	50	43	33	40	47	37	28
Leucemie	129	107	113	108	95	89	93	89
<b>Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute</b>	<b>4.988</b>	<b>4.758</b>	<b>4.021</b>	<b>3.013</b>	<b>5.734</b>	<b>5.558</b>	<b>4.639</b>	<b>3.566</b>

## Prevalenza

---

Per quanto riguarda la prevalenza, si osserva una proporzione di pazienti oncologici rispetto alla popolazione totale residente del 4-5% al Centro-Nord e del 2-3% al Sud (Tabella 27).

Le differenze di prevalenza sono particolarmente evidenti per il tumore della mammella femminile (2% al Centro-Nord; 1,2% al Sud), per il tumore del colon-retto (0,6% al Centro-Nord; 0,3% al Sud) e per il tumore della prostata (1% al Centro-Nord; 0,4% al Sud). Nel determinare queste differenze, sembra che i diversi livelli di incidenza abbiano svolto un ruolo maggiore rispetto alle diversità della sopravvivenza.

**TABELLA 27.** Prevalenza completa (x 100.000 abitanti) per alcune delle principali sedi tumorali, per area geografica (Stima al 1.1.2010, Airtum pool). Da AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Epidemiol Prev 2014; 38(6): Suppl. 1

\* comprende lingua, bocca, ghiandole salivari, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe

\*\* comprende rene, pelvi e uretere

\*\*\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.





# 6 Neoplasie per singole sedi

## Mammella femminile

---

### Fattori di rischio

Il rischio di ammalare di carcinoma della mammella aumenta con l'aumentare dell'età, con una probabilità di sviluppo di cancro al seno del 2,3% fino a 49 anni (1 donna su 45), del 5,2% tra 50 e 69 anni (1 donna su 19) e del 4,4% tra 70 e 84 (1 donna su 23)<sup>Tabella 12</sup>. Questa associazione con l'età potrebbe essere legata al continuo e progressivo stimolo proliferativo endocrino che subisce l'epitelio mammario nel corso degli anni unito al progressivo danneggiamento del DNA e all'accumularsi di alterazioni epigenetiche con alterazione dell'equilibrio di espressione tra oncogeni e geni soppressori.

La curva di incidenza cresce esponenzialmente sino agli anni della menopausa (intorno a 50-55 anni) e poi rallenta con un plateau dopo la menopausa, per poi riprendere a salire dopo i 60 anni: tale andamento è legato sia alla storia endocrinologica della donna sia alla presenza ed alla copertura dei programmi di screening mammografico.

Sono stati identificati altri fattori di rischio.

- **Fattori riproduttivi:** una lunga durata del periodo fertile, con un menarca precoce ed una menopausa tardiva e quindi una più lunga esposizione dell'epitelio ghiandolare agli stimoli proliferativi degli estrogeni ovarici; la nulliparità, una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno.

- **Fattori ormonali:** incremento del rischio nelle donne che assumono terapia ormonale sostitutiva durante la menopausa, specie se basata su estrogeni sintetici ad attività androgenica; aumentato rischio nelle donne che assumono contraccettivi orali.

- **Fattori dietetici e metabolici:** l'elevato consumo di alcol e di grassi animali ed il basso consumo di fibre vegetali sembrerebbero essere associati ad aumentato rischio di carcinoma mammario. Stanno inoltre assumendo importanza la dieta e quei comportamenti che conducono all'insorgenza di obesità in postmenopausa e sindrome metabolica. L'obesità è un fattore di rischio riconosciuto, probabilmente legato all'eccesso di tessuto adiposo che in postmenopausa rappresenta la principale fonte di sintesi di estrogeni

circolanti, con conseguente eccessivo stimolo ormonale sulla ghiandola mammaria. La sindrome metabolica, caratterizzata dalla presenza di almeno tre dei seguenti fattori: obesità addominale, alterato metabolismo glicidico (diabete o prediabete), elevati livelli dei lipidi (colesterolo e/o trigliceridi) e ipertensione arteriosa, aumenta il rischio di malattie cardiovascolari ma anche di carcinoma mammario. Si suppone che nei soggetti con sindrome metabolica esista una resistenza all'insulina a cui l'organismo reagisce aumentando i livelli di insulina. L'insulina agisce sul recettore di membrana del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1R), attivando le vie del segnale intracellulare fondamentali per la crescita neoplastica.

La sindrome metabolica poggia su una predisposizione genetica, ma al suo sviluppo contribuiscono in maniera chiara stili di vita basati su scarsa attività fisica e diete ipercaloriche, ricche di grassi e carboidrati semplici. Ne consegue che agendo su questi fattori di rischio modificabili attraverso una regolare attività fisica quotidiana abbinata ad una dieta equilibrata (tipo mediterranea), si potrebbe ridurre il rischio di sviluppo di carcinoma mammario<sup>1</sup> migliorando l'assetto metabolico e ormonale della donna.

- **Pregressa radioterapia** (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d'età) e **precedenti displasie o neoplasie mammarie**.
- **Familiarità ed ereditarietà:** anche se la maggior parte di carcinomi mammari sono forme sporadiche, il 5%-7% risulta essere legato a fattori ereditari, 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni, BRCA-1 e/o BRCA-2. Nelle donne portatrici di mutazioni del gene BRCA-1 il rischio di ammalarsi nel corso della vita di carcinoma mammario è pari al 65% e nelle donne con mutazioni del gene BRCA-2 pari al 40%<sup>2</sup>.

### Incidenza

Si stima che nel 2015 verranno diagnosticati in Italia circa 48.000 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile. Non considerando i carcinomi cutanei, il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (29%) è un tumore mammario<sup>Tabella 4</sup>. Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, i tumori della mammella rappresentano il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (41%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana  $\geq 70$  anni (21%)<sup>Tabella 11</sup>.

La malattia presenta un'ampia variabilità geografica, con tassi più alti, fino a 10 volte, nei Paesi economicamente più avanzati. L'incidenza del carcinoma mammario ha presentato una flessione in molte aree del mondo intorno al Duemila. La significativa riduzione di incidenza osservata negli USA nel 2003 nelle donne con età  $\geq 50$  anni, e prevalentemente per i tumori ormonoresponsivi, è stata messa in relazione alla riduzione di prescrizioni di terapia ormonale sostitutiva in menopausa<sup>4</sup> dopo la pubblicazione dei risultati dello studio WHI<sup>5</sup> (che avevano evidenziato una aumentata incidenza di tumori invasivi mammari e di malattie cardiovascolari con l'uso di una terapia ormonale contenente estro-progestinici). In Italia tale iniziale riduzione di incidenza, considerando la minore diffusione della terapia ormonale sostitutiva tra le donne in menopausa, viene principalmente

riferita all'effetto di saturazione dell'incidenza determinata dai primi round dei programmi di screening mammografico<sup>6</sup> che nella seconda metà degli anni '90 hanno interessato ampie aree del Paese. Le differenze tra macro-aree osservate nel periodo 2007-2011<sup>Tabelle 22-23</sup>, che confermano una maggiore incidenza al Nord (118,5 casi/100.000 donne) rispetto al Centro (103,5 casi/100.000 donne) e al Sud-Isole (94,4 casi/100.000 donne), esprimono la somma dei diversi fattori in gioco, dalla diversa diffusione dello screening mammografico alle disomogeneità nella presenza dei fattori di rischio precedentemente indicati.

### Mortalità

Anche per il 2012 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 12.004 decessi (fonte ISTAT), al primo posto anche in diverse età della vita, rappresentando il 29% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 23% tra i 50 e i 69 anni e il 16% dopo i 70 anni<sup>Tabella 7</sup>. Dalla fine degli anni Novanta si osserva una moderata, ma continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-1,4%/anno), attribuibile a maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce e quindi all'anticipazione diagnostica ed anche ai progressi terapeutici<sup>Tabella 21, Figura 14</sup>. Le differenze di mortalità osservate tra le diverse macro-aree italiane<sup>Tabelle 24-25</sup> sono abbastanza limitate, con un tasso standard di 26,8 casi ogni 100.000 al Nord, 21,8 casi al Centro e 23,9 casi al Sud-Isole.

### Sopravvivenza

La sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi, indipendentemente da altre comorbidità, è in moderato e costante aumento da molti anni (78% per le donne ammalate dal 1990 al 1992, 87% dal 2005 al 2007)<sup>Tabella 13b</sup>, in relazione a diverse variabili, tra cui l'anticipazione diagnostica (screening) e il miglioramento delle terapie. La buona prognosi a lungo termine della malattia presenta inoltre un andamento costante nel tempo: ad un anno dalla diagnosi la probabilità di sopravvivere altri 5 anni aumenta lievemente, così come quella a cinque anni dalla diagnosi<sup>Tabella 14</sup>. Anche per la sopravvivenza sono presenti differenze geografiche tra le varie aree del Paese, sia pure in misura minore rispetto al passato, ma con la persistenza di una situazione più sfavorevole per le Regioni meridionali (81% a 5 anni contro l'85-87% del Centro-Nord, dati standardizzati per età)<sup>Tabella 26</sup>.

### Prevalenza

Complessivamente in Italia vivono 692.955 donne che hanno avuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 41% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 23% di tutti i casi prevalenti (uomini e donne)<sup>Figura 4</sup>. Tra queste donne, la diagnosi è stata formulata da meno di 2 anni nel 15% dei casi, tra i 2 e 5 anni nel 20%, tra i 5 e 10 anni nel 26%, oltre i 10 anni nel 40%. La proporzione di questa casistica è maggiore nelle donne con età oltre i 75 anni (5.455 persone ogni 100.000 abitanti, il 17% in più della classe 60-74 e oltre il doppio rispetto alle 45-59enni) e nel Nord Italia (2.495/100.000 nel Nord-Ovest, 2.332/100.000 nel Nord-Est, 1.749/100.000 nel Centro e 1.356/100.000 nel Sud-Isole).

## Diagnosi precoce

Nelle donne senza segni e/o sintomi di tumore mammario, una diagnosi precoce di carcinoma mammario in uno stadio iniziale di malattia, quando il trattamento può essere più efficace e molto elevata la possibilità di ottenere guarigioni, può essere ottenuta con una Rx-mammografia. Numerosi studi hanno dimostrato come lo screening mammografico possa ridurre la mortalità da carcinoma mammario e aumentare le opzioni terapeutiche. La diffusione su larga scala in Italia dei programmi di screening mammografico, dalla seconda metà degli anni '90, ha contribuito infatti a determinare una riduzione della mortalità specifica<sup>7</sup>, con una diminuzione degli interventi di mastectomia<sup>8</sup> e con una modesta e del tutto accettabile quota di *overdiagnosis*<sup>9-10</sup>. L'aumento di diagnosi di forme in stadio iniziale legato allo screening ha contribuito anche, unitamente ai progressi terapeutici ed alla diffusione della terapia sistemica adiuvante<sup>11</sup>, alla costante riduzione della mortalità per carcinoma mammario rilevata in Italia dalla fine degli anni '80<sup>Tabella 16, Figura 18</sup>. I più recenti dati relativi ai programmi di screening regionali (dati 2012), rivolti alla popolazione femminile in età 50-69 anni, indicano che il 73% di donne riceve effettivamente la lettera d'invito<sup>12</sup> (vedi capitolo 11).

Nei programmi di screening, la mammografia con cadenza biennale è indicata in tutte le donne dai 50 ai 69 anni d'età.

Nelle donne nella fascia di età tra i 40 e 50 anni la mammografia andrebbe eseguita personalizzando la cadenza sulla singola paziente sulla base anche dei fattori di rischio quali la storia familiare e la densità del tessuto mammario.

Nelle donne ad alto rischio per importante storia familiare di carcinoma mammario o per la presenza di mutazione di BRCA-1 e/o BRCA-2, i controlli mammografici dovrebbero essere iniziati all'età di 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane, nonostante la bassa sensibilità della mammografia in questa popolazione. La risonanza magnetica mammaria è raccomandata, in aggiunta alla mammografia annuale, per le pazienti con mutazione di BRCA-1 e/o BRCA-2.

## Terapia

### Il carcinoma mammario in situ

Il trattamento del carcinoma duttale in situ è la chirurgia: chirurgia conservativa seguita da radioterapia sulla mammella residua oppure mastectomia *skin sparing* o *nipple sparing*. La biopsia del linfonodo sentinella può trovare indicazione quando vi sono multipli cluster di microcalcificazioni e qualora sia indicata la mastectomia. L'uso del tamoxifene dopo i trattamenti locali può rappresentare una opzione per le pazienti con recettori ormonali positivi, valutando il bilancio tra benefici attesi (riduzione di incidenza di forme in situ ed invasive) e potenziali rischi di effetti collaterali.

### Il carcinoma mammario infiltrante operabile: trattamento loco-regionale e terapia sistemica adiuvante

- Il **trattamento loco-regionale** standard del carcinoma infiltrante stadio I-II è costituito dalla chirurgia conservativa associata alla radioterapia o dalla

mastectomia. La scelta del tipo di intervento dipende dalla localizzazione del tumore e dal rapporto tumore/dimensioni della mammella, dalle caratteristiche mammografiche, dalla preferenza della paziente, e dalla presenza o meno di controindicazioni alla radioterapia. Nelle donne sottoposte a mastectomia, sono inoltre oggi disponibili varie tecniche ricostruttive, tra le quali il posizionamento (immediato o differito nel tempo) di protesi mammarie.

La metodica della biopsia del linfonodo sentinella è il trattamento standard nei tumori mammari con linfonodi ascellari clinicamente negativi. Tale metodica determina, rispetto alla dissezione ascellare, un minor tasso di morbidità (edema, parestesie, dolore cronico e limitazioni funzionali dell'arto superiore), senza differenze in termini di sopravvivenza libera da malattia, sopravvivenza globale e recidive loco-regionali. In presenza di metastasi al linfonodo sentinella, è solitamente indicata la dissezione ascellare, anche se studi recenti indicano che in pazienti adeguatamente selezionate potrebbe essere omessa.

• La **terapia sistemica adiuvante** viene presa in considerazione dopo la chirurgia vista la significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ottenuta con la terapia ormonale, con la polichemioterapia e con la terapia a bersaglio molecolare (trastuzumab). L'indicazione ad una terapia sistemica adiuvante viene decisa in base alle caratteristiche biologiche del tumore, al rischio di ripresa di malattia e all'entità del beneficio (in termini di riduzione assoluta e proporzionale del rischio di ripresa di malattia) prevedibile, valutando anche le tossicità della terapia, le preferenze della paziente, le malattie concomitanti e l'aspettativa di vita.

L'**ormonoterapia adiuvante** è indicata in tutte le pazienti con tumori con recettori ormonali positivi (ER  $\geq 1\%$  e/o PgR  $\geq 1\%$ ) ed il tamoxifene (20 mg/os/die) è considerato il trattamento standard per le donne in premenopausa per una durata di 5 anni totali. L'aggiunta dell'analogo LH-RH per 5 anni al tamoxifene per 5 anni deve essere presa in considerazione nelle donne in premenopausa pretrattate con chemioterapia adiuvante. Può essere presa in considerazione nelle donne non pretrattate con chemioterapia, ma le evidenze di beneficio sono meno solide, unite ad un rischio aumentato di vampate di calore, disordini dell'umore, osteoporosi e fratture. Il continuare tamoxifene dopo i 5 anni può essere preso in considerazione in situazioni specifiche (ATLAS<sup>15</sup>, aTTom<sup>16</sup>).

Nelle donne in postmenopausa gli inibitori dell'aromatasi sono considerati i farmaci di prima scelta: come monoterapia per 5 anni oppure in sequenza, dopo 2-3 anni di tamoxifene, per 5 anni complessivi di terapia ormonale.

La **chemioterapia adiuvante** è indicata in tutte le donne con bassi livelli di recettori ormonali (ER <10%) e età inferiore a 70 anni. Nelle donne più anziane va associata sempre una valutazione attenta delle comorbidità prima di definire il trattamento. Nelle donne i cui tumori esprimono recettori ormonali, l'effetto della chemioterapia è ridotto ed essa va somministrata dopo una attenta valutazione dei fattori di rischio e degli altri parametri biologici. La polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia. In generale i regimi sequenziali antracicline→taxani (con una durata totale di 18-24 settimane) sono i trattamenti di scelta anche se, vista la ampia disponibilità di diversi

regimi chemioterapici, la terapia può essere relativamente personalizzata. La chemioterapia dose-dense ha evidenziato vantaggi in DFS e OS nei tumori con linfonodi positivi e dovrebbe essere presa in considerazione nella pianificazione terapeutica della singola paziente, valutando il rapporto tossicità/benefici<sup>17</sup>.

Nelle pazienti con tumore HER2-positivo (3+ all'immunoistochimica o FISH amplificato), la chemioterapia è indicata indipendentemente dai recettori ormonali. Inoltre è indicata, in aggiunta alla chemioterapia e all'eventuale terapia ormonale, la terapia con l'anticorpo monoclonale trastuzumab per un anno in considerazione dell'aumento significativo della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale<sup>18</sup>.

È preferibile che il trastuzumab sia iniziato in contemporanea all'inizio del taxano.

• **La Terapia sistemica neoadiuvante (o primaria).** La terapia sistemica neoadiuvante trova indicazione, come trattamento iniziale:

- nella strategia terapeutica delle forme localmente avanzate inoperabili (stadio IIIB-IIIC) e del carcinoma infiammatorio (cui seguirà, ove possibile, la chirurgia e/o radioterapia);
- nei tumori operabili (stadio I-II-IIIa), ma candidati a mastectomia, al fine di aumentare le possibilità di chirurgia conservativa nei casi in cui non risulti effettuabile alla diagnosi;
- in generale qualsiasi regime chemioterapico che si sia dimostrato efficace in terapia adiuvante è anche utilizzabile come chemioterapia primaria.

Le pazienti HER2-positivo devono ricevere il trastuzumab in terapia neoadiuvante associato alla chemioterapia e la durata del trastuzumab è complessivamente di 52 settimane (tra pre- e post-terapia locale).

L'ormonoterapia primaria, nelle donne con recettori ormonali positivi, può essere presa in considerazione tenendo conto però che la durata ottimale del trattamento non è nota e che bisogna prevedere almeno 6 mesi di terapia.

• **Trattamento della malattia metastatica.** Grazie ai progressi diagnostico/terapeutici, alla disponibilità di nuovi farmaci antitumorali e migliori terapie di supporto, alla migliore integrazione delle terapie sistemiche con le terapie locali, la sopravvivenza mediana globale della malattia metastatica è pari a 43-50 mesi nelle forme HER2-positivo<sup>19-20</sup> e a 30-45 mesi nelle forme HER2-negative e recettori ormonali positivi<sup>19-21</sup>. La scelta del trattamento sistemico richiede una attenta valutazione dei parametri biologici e delle caratteristiche del tumore, oltre che della situazione psico-fisica della donna.

- L'ormonoterapia (tamoxifene+LH-RH in premenopausa; inibitori dell'aromatasi o fulvestrant in postmenopausa) trova indicazione nei tumori con recettori ormonali positivi, in presenza di una malattia indolente. In tali casi, nelle pazienti in postmenopausa dopo progressione durante o dopo terapia con antiaromatasi non steroidei, l'aggiunta di everolimus ad exemestane determina un vantaggio statisticamente e clinicamente significativo della sopravvivenza libera da progressione<sup>21</sup>.
- La chemioterapia trova indicazione nel caso di malattia con recettori ormonali negativi, metastasi viscerali multiple o che determinano un pericolo

di vita nel breve termine, malattia aggressiva (breve intervallo libero da malattia), in pazienti giovani con metastasi viscerali, o in pazienti che non rispondano più alla terapia ormonale. In generale la monochimioterapia è il trattamento di scelta. I regimi di combinazione sono da preferire in presenza di malattia aggressiva allorchè sia necessaria una rapida riduzione della massa tumorale. La scelta della chemioterapia si basa anche sul precedente trattamento ricevuto in neoadiuvante/adiuvante.

- Le pazienti con malattia metastatica HER2-positiva ricevono trastuzumab associato a chemioterapia oppure ad ormonoterapia e lo continuano sino a progressione di malattia. Alla progressione, il mantenimento del blocco di HER2 è al momento la strategia migliore. In prima linea, nelle pazienti in ripresa dopo 12 o più mesi dal termine di trastuzumab adiuvante, la combinazione di due anticorpi monoclonali (trastuzumab e pertuzumab) associata a docetaxel permette di ottenere sopravvivenze libere da progressione e globali significativamente più lunghe rispetto al solo trastuzumab e docetaxel<sup>19</sup>. Nei casi di carcinoma mammario metastatico in postmenopausa in cui la chemioterapia non è indicata, può essere preso in considerazione trastuzumab o lapatinib in associazione a ormonoterapia.
- Nelle pazienti con metastasi ossee è indicato un trattamento con bifosfonati o con denosumab<sup>22</sup>; nei casi di ipercalcemia neoplastica sono indicati i bifosfonati.
- La radioterapia e la chirurgia, nella fase metastatica, trovano indicazioni con finalità palliative in situazioni particolari, quali sindrome da compressione midollare, e con finalità curative in casi selezionati, quali localizzazioni singole o malattia oligometastatica.

## Bibliografia

1. Petracci E, Decarli A, Schairer C et al. Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1037-1048
2. Melchor L, Benitez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet* 2013; 132:845-863.
3. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in Unites States. *N Engl J Med* 2007; 356:1670-164.
4. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288:321-333.
5. Crocetti E, Buzzoni C, Falcini F, et al. Disentangling the roles of mammographic screening and HRT in recent breast cancer trends in Italy by analyses based on calendar time and time since screening activation. *Breast J* 2010;16: 350-355.
6. [www.demo.istat.it](http://www.demo.istat.it)
7. 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: 423-427.
8. Zorzi M, Puliti D, Vettorazzi M, et al. Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population based study in Italy (1997-2001). *Br J Cancer* 2006; 95: 1265-8.
9. Paci E, Miccinesi G, Puliti D, et al. Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy. *Br Cancer Res* 2006; 8: R68.
10. Paci E, Coviello E, Miccinesi G, et al. Evaluation of service mammography screening impact in Italy. The contribution of hazard analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44: 858-865.
11. Berry DA, Cronin KA, Plevritis S et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1784-1792.
12. Osservatorio Nazionale Screening <http://www.osservatorionazionalecreening.it/content/i-numeri-degli-screening>
13. Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al: Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med*. 2015; 372: 436-46.
14. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al: Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-nega-

- tive, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2014; 32: 3948-58.
15. Davis C, Pan H, Godwin J et al: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381:805-816.
  16. Gray RG, REA DW, Handley K, et al: aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl 15): abst 5.
  17. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, et al: Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2 x 2 factorial, randomised phase 3 trial *Lancet* 2015 May 9; 385 (9980): 1863-72.
  18. Yin W, Jang Y, Shen Z, et al: Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: a meta analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One* 2011; 6: e21030.
  19. Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, et al: Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. *Oncologist*. 2014; 19: 608-15.
  20. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med*. 2015 ;372:724-34.
  21. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, Pritchard KI, Lebrun F, Ito Y, Noguchi S, Perez A, Rugo HS, Deleu I, Burris HA 3rd, Provencher L, Neven P, Gnani M, Shtivelband M, Wu C, Fan J, Feng W, Taran T, Baselga J. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol* 2014; 25: 2357-62.
  22. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J et al: Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28:5132-39.

## Prostata

### Fattori di rischio

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, che è presente in forma latente nel 15-30% dei soggetti oltre i 50 anni e in circa il 70% degli ottantenni<sup>1</sup>. La diffusione del dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) nell'ultimo decennio ha profondamente modificato l'epidemiologia di questo tumore, anche in senso qualitativo. L'emergere di forme clinicamente silenti e biologicamente non aggressive ha infatti reso più difficile l'interpretazione degli studi eziologici e la valutazione della diversa distribuzione dei fattori di rischio in passato correlati all'insorgenza di questa malattia, tra i quali il consumo elevato di carne e latticini, dieta ricca di calcio (con conseguente elevata concentrazione di IGF-I ematico) e alti livelli di androgeni nel sangue. La malattia appare peraltro legata a fattori ereditari in una minoranza dei casi (<15%)<sup>2,3</sup>. Allo stato attuale, mentre è in discussione l'attuazione dello screening organizzato, esistono evidenze sufficienti che attribuiscono a questa pratica un'elevata quantità di sovradiagnosi<sup>4</sup>.

### Incidenza

Il tumore della prostata è attualmente la neoplasia più frequente tra i soggetti di sesso maschile<sup>Tabella 4</sup> e rappresenta oltre il 20% di tutti i tumori diagnosticati a partire dai 50 anni di età<sup>Tabella 11</sup>. L'incidenza del carcinoma prostatico ha mostrato un trend in crescita fino al 2003<sup>Tabella 21, Figura 17</sup>, in concomitanza della maggiore diffusione del test del PSA quale strumento per la diagnosi precoce dei casi prevalenti, e successivamente un andamento in diminuzione. Per il



2015 sono attesi circa 35.000 nuovi casi. Come per altre neoplasie è presente un gradiente Nord-Sud tra le diverse regioni italiane: rispetto ai 99,8 casi/anno tra residenti del Nord-Italia, le regioni del Centro registrano un meno 20% (79,8/100.000) e quelle del Sud meno 33% (66,8/100.000)<sup>Tabella 22-23</sup>, dato anch'esso riferibile alla diversa distribuzione geografica di molteplici fattori, *in primis* la diffusione del test PSA.

### Mortalità

Nel 2012 si sono osservati 7.282 decessi per cancro prostatico (ISTAT), pur considerando che le comorbidità generalmente presenti nelle persone anziane possono rendere complesso separare i decessi avvenuti per tumore della prostata da quelli con tumore della prostata. In considerazione della diversa aggressività delle differenti forme tumorali, il carcinoma prostatico, pur trovandosi al primo posto per incidenza, occupa il terzo posto nella scala della mortalità (8% sul totale dei decessi oncologici), nella quasi totalità dei casi riguardanti maschi al di sopra dei 70 anni<sup>Tabella 7</sup>. Si tratta comunque di una causa di morte in costante diminuzione (-2,3% per anno) da oltre un ventennio<sup>Tabella 21, Figura 17</sup>. A conferma del diverso ruolo giocato dall'anticipazione diagnostica, legata ad una consistente quota di sovradiagnosi nell'Italia settentrionale, rispetto al Centro e al Meridione, non si osservano sostanziali differenze di mortalità per questa neoplasia fra le varie aree del Paese, con livelli assestati sui 17 decessi ogni 100.000 abitanti/anno<sup>Tabella 24-25</sup>.

### Sopravvivenza

La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma prostatico, non considerando la mortalità per altre cause, è attestata al 91% a 5 anni dalla diagnosi, in costante e sensibile crescita<sup>Tabella 13a</sup>. Per i pazienti in vita dopo 1 e 5 anni l'aspettativa di vita si mantiene stabile<sup>Tabella 14</sup>. Il principale fattore correlato a questa tendenza temporale è dato dall'anticipazione diagnostica e dalla progressiva diffusione dello screening "spontaneo", comportante evidentemente una quota di sovradiagnosi, peraltro con distribuzione disomogenea sul territorio nazionale. A ciò è ascrivibile per la sopravvivenza il gradiente Nord-Sud presente nel Paese (intorno al 90% al Nord, all'85% al Centro e 78% al Sud, dati standardizzati per età)<sup>Tabella 26</sup>.

### Prevalenza

In Italia si stima siano presenti circa 398.000 persone con pregressa diagnosi di carcinoma prostatico, circa il 26% dei maschi con tumore e quasi il 10% di tutti i pazienti (tra maschi e femmine) presenti nel Paese. Il 55% di queste diagnosi è stato formulato da meno di 5 anni, il 14% da più di 10 anni e, data la biologia della malattia, la maggior parte dei casi vengono riscontrati nell'età più avanzata (6.811 casi ogni 100.000 ultrasettantacinquenni). In quanto effetto combinato dell'incidenza (alta e dipendente in gran parte da forme di screening opportunistico) e della mortalità (sensibilmente più bassa e in progressivo calo), la quota di gran lunga maggiore di questi pazienti è presente al Nord (1.428 casi ogni 100.000 abitanti nel Nord-Ovest, 1.395 nel Nord-Est) rispetto al Centro (1.015) e al Sud (588)<sup>Tabella 27</sup> in cui è costituita da prevalenza a breve termine,

evidenziando situazioni molto differenziate rispetto alla richiesta di prestazioni sanitarie e più in generale di strategie di gestione in Sanità pubblica.

### Diagnosi precoce

La maggior parte dei carcinomi della prostata è diagnosticata prima dello sviluppo dei sintomi attraverso lo screening spontaneo con il dosaggio del PSA e l'esame digito-rettale, l'ecografia prostatica e biopsia sotto guida ecografica. Nella fase iniziale il carcinoma della prostata è in genere asintomatico. Con il progredire della malattia loco-regionale i sintomi più frequenti sono la diminuzione della potenza del getto urinario, pollachiuria, ematuria, disuria e 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. Lo screening con il PSA può identificare tumori della prostata iniziali, anche anni prima che siano apprezzabili all'esplorazione digitale o che si associno sintomi. Tuttavia, data la scarsa specificità del dosaggio del PSA, valori elevati di tali marcatore posso essere ascrivibili a condizioni diverse rispetto alla neoplasia (ad esempio prostatiti, recente agobiopsia) così come può anche verificarsi, se pur in una percentuale minore dei casi, che pazienti affetti da carcinoma prostatico non presentino valori di PSA elevati. Inoltre, data la natura indolente ed il lento accrescimento nel corso della vita del paziente di molti tumori prostatici, una terapia specifica non sempre sarebbe indicata: in conseguenza di ciò esiste il pericolo di sovratrattamento e di esposizione al rischio degli effetti collaterali delle terapie stesse. Due importanti trial randomizzati per lo screening del carcinoma della prostata con PSA sono stati completati. Lo studio Nord-Americano (PLCO) non ha evidenziato un beneficio sulla mortalità dello screening<sup>5</sup>, mentre lo studio europeo (ERSPC)<sup>6</sup> ha dimostrato una riduzione del 20% del rischio di morte per carcinoma della prostata tra gli uomini invitati a sottoporsi allo screening rispetto a quelli non invitati, anche se a prezzo di un'eccessiva sovra-diagnosi. Questi risultati sono stati recentemente confermati<sup>7</sup>. Differenze nei metodi utilizzati nei due studi hanno contribuito al differente risultato dei due trials. Allo stato attuale delle conoscenze non vi sono indicazioni per una diffusione dello screening organizzato con il PSA.

### Terapia

La valutazione dei fattori prognostici legati alla neoplasia (stadio, grado di Gleason e livelli di PSA), l'età, le comorbidità e l'aspettativa di vita rappresentano fattori fondamentali nella scelta del miglior trattamento per il carcinoma prostatico.

Nei **pazienti con tumore della prostata localizzato** esistono diverse opzioni terapeutiche<sup>8</sup>: sorveglianza attiva, chirurgia o radioterapia. La sorveglianza attiva comporta il semplice monitoraggio del decorso della malattia, con la possibilità di intervenire in caso di progressione tumorale. Si tratta di un approccio spesso proposto a pazienti che hanno una malattia a basso rischio e/o una limitata aspettativa di vita. Il programma di monitoraggio prevede la valutazione del PSA ogni 3-6 mesi, l'esplorazione digito-rettale ogni 6-12 mesi e comporta anche l'eventuale ricorso a biopsie addizionali. L'intervento di prostatectomia

radicale prevede l'asportazione della prostata, dei tessuti vicini e dei linfonodi regionali, al fine di determinare l'eventuale interessamento metastatico. Sono possibili diversi approcci, che comprendono la chirurgia convenzionale e la chirurgia mini-invasiva laparoscopica. La chirurgia "nerve sparing" viene effettuata quando possibile per aumentare la probabilità di preservare una normale funzione sessuale. Il trattamento radioterapico può essere erogato mediante due differenti modalità: con radioterapia a fasci esterni oppure con brachiterapia. Nel caso di radioterapia a fasci esterni il paziente riceve le radiazioni da una sorgente esterna in 8-9 settimane.

La radioterapia conformazionale e la radioterapia ad intensità modulata, permettendo una distribuzione di dose limitata al volume bersaglio con conseguente risparmio dei tessuti sani circostanti, rendono possibile un incremento della dose somministrata, e quindi un miglior controllo locale insieme ad una riduzione della tossicità. Nei carcinomi della prostata a prognosi favorevole la radioterapia a fasci esterni consente un controllo locale sovrapponibile alla chirurgia. I pazienti con carcinoma a prognosi intermedia sono quelli che possono maggiormente beneficiare della somministrazione di alte dosi di radioterapia. Nei pazienti a rischio intermedio o alto può inoltre essere raccomandata l'irradiazione dei linfonodi pelvici e/o la terapia di deprivazione androgenica insieme all'irradiazione a fasci esterni della prostata. La brachiterapia in molti centri prevede il posizionamento di piccoli "pellets" (a volte indicati come semi) nel tessuto prostatico: tali impianti permanenti a basse dosi gradualmente rilasciano radiazioni nel corso del tempo. Il trattamento con sola brachiterapia può essere indicato per i carcinomi a basso rischio mentre può essere combinato con la radioterapia esterna, ed eventualmente a terapia ormonale di deprivazione androgenica, per i carcinomi a rischio intermedio.

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

Nei **pazienti con malattia metastatica** la terapia di deprivazione androgenica (o ormonoterapia) rappresenta il trattamento di scelta in prima linea. La soppressione della produzione degli androgeni viene attuata attraverso inibizione della sintesi o del rilascio di gonadotropine ipofisarie (utilizzando analoghi LH-RH) e antiandrogeni non-steroidi. Il blocco androgenico totale può essere ottenuto chirurgicamente, mediante orchietomia bilaterale, oppure attraverso un trattamento di combinazione con agonisti dell'LH-RH e antiandrogeni non steroidi. Tuttavia, in caso di malattia sintomatica, rapidamente progressiva o viscerale la prima linea raccomandata è il trattamento chemioterapico con regimi a base di docetaxel. In questo sottogruppo di pazienti, il ricorso al docetaxel in prima linea si è dimostrato associato ad un beneficio in termini di sopravvivenza in due studi clinici di fase III<sup>9</sup>. Un recente ampio studio di fase III (Studio CHARTED), presentato all'ASCO 2014, ha evidenziato in

pazienti con malattia metastatica estesa (metastasi viscerali e/o quattro o più metastasi ossee) in prima linea un significativo vantaggio in sopravvivenza della chemioterapia con docetaxel per 6 cicli combinata con la deprivazione androgenica rispetto alla sola ormonoterapia (57,6 vs 44,0 mesi)<sup>10</sup>.

Il ricorso all'**ormonoterapia** in prima linea consente solitamente di ottenere un controllo della malattia per un tempo compreso tra i 18 ed i 24 mesi. Per i pazienti in progressione dopo deprivazione androgenica, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili comprendono l'ormonoterapia di seconda linea o la chemioterapia con docetaxel. Il docetaxel trisettimanale in combinazione con corticosteroidi rappresenta ad oggi lo standard nella malattia ormonorefrattaria determinando un aumento in sopravvivenza. Fino a poco tempo fa, le opzioni terapeutiche per i pazienti con malattia metastatica in progressione con docetaxel erano piuttosto limitate. Il mitoxantrone, gli steroidi o farmaci chemioterapici alternativi (extramustina, navelbina, paclitaxel, ecc) rappresentavano tentativi di palliazione, in assenza tuttavia di studi randomizzati che dimostrassero un impatto sulla sopravvivenza. Recenti studi clinici hanno consentito di ampliare notevolmente lo spettro di trattamenti disponibili nei pazienti con malattia metastatica. Un primo studio internazionale randomizzato di fase III, il TROPIC trial, ha infatti portato all'approvazione del cabazitaxel, un chemioterapico appartenente alla famiglia dei taxani, nel trattamento della malattia prostatica metastatica resistente al docetaxel<sup>10</sup>. Nello studio TROPIC il cabazitaxel ha dimostrato un significativo effetto antitumorale nel carcinoma prostatico, in grado di incrementare la sopravvivenza nei pazienti metastatici rispetto al mitoxantrone (15,1 vs 12,7 mesi). Successivamente, nel luglio del 2011, sulla base di incoraggianti risultati ottenuti nel corso di uno studio di fase III randomizzato, l'Agenzia Europea del Farmaco ha approvato l'abiraterone acetato nel trattamento di pazienti con tumore della prostata metastatico che avessero ricevuto precedentemente chemioterapia con docetaxel. L'abiraterone acetato è un innovativo inibitore della biosintesi androgenica che, somministrato in associazione con prednisone a basse dosi, si è dimostrato in grado di incrementare significativamente la sopravvivenza globale (14,8 vs 10,9 mesi) e di offrire un beneficio in termini di palliazione del dolore (44% vs 27%) rispetto al placebo<sup>11</sup>.

Recentemente l'abiraterone in combinazione con prednisone è stato utilizzato in uno studio randomizzato di fase 3 prima della chemioterapia con docetaxel mostrando un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia rispetto al prednisone (16,5 vs 8,3 mesi) mostrando anche un trend per quanto riguarda la sopravvivenza globale<sup>12</sup>.

Nell'ultimo anno solare alcuni farmaci sono entrati a far parte dello scenario terapeutico futuro per pazienti affetti da neoplasia prostatica in fase avanzata.

Il cabozantinib è un inibitore tirosin-chinasico orale in grado di combattere il cancro alla prostata; questo farmaco ha una forte attività antitumorale che permette di aiutare gli uomini che hanno sviluppato un tumore alla prostata resistente alla castrazione. Un recente studio ha dimostrato l'efficacia di cabozantinib nell'inibire i recettori MET e VEGF 2, i quali svolgono un ruolo importante nella progressione e nella resistenza di questo tumore. Questo farmaco riesce

anche a bloccare la diffusione di metastasi alle ossa. Lo studio è stato condotto su 171 pazienti che hanno ricevuto 100 mg di cabozantinib al giorno. Alla fine della ricerca, i pazienti assegnati al cabozantinib hanno mostrato un prolungamento della sopravvivenza di 23,9 settimane contro le 5,9 settimane dei pazienti assegnati al placebo<sup>13</sup>. Sulla base di questi risultati molto promettenti è stato disegnato uno studio di fase III, denominato COMET-1, condotto su pazienti con tumore della prostata la cui malattia era progredita dopo un trattamento con docetaxel, abiraterone e/o enzalutamide. Tuttavia il farmaco non ha raggiunto l'endpoint primario che consisteva nell'aumento della sopravvivenza globale. Infatti la sopravvivenza globale del gruppo cabozantinib è stata di 11 mesi contro i 9,8 mesi del gruppo di controllo trattato con prednisone (hazard ratio 0,90; 95% confidence interval 0,76-1,06;  $p = 0,212$ )<sup>14</sup>.

Enzalutamide è un nuovo inibitore orale del segnale del recettore androgenico per il cancro prostatico avanzato. Il farmaco attacca il pathway del segnale androgenico in tre diversi modi: blocca il legame del testosterone al recettore androgenico, ostacola lo spostamento del recettore androgenico al nucleo delle cellule cancerose (traslocazione nucleare) e impedisce il legame con il DNA. Lo studio di fase III AFFIRM è un trial multinazionale randomizzato, controllato con placebo, in doppio cieco volto a valutare enzalutamide vs placebo in 1.199 uomini affetti da cancro prostatico avanzato e precedentemente trattati con chemioterapia a base di docetaxel. I risultati dello studio confermano che enzalutamide ha dimostrato un miglioramento statisticamente significativo ( $p < 0,0001$ ) della sopravvivenza globale (18,4 mesi verso 13,6), con un miglioramento mediano, rispetto al placebo, di 4,8 mesi. Lo studio ha inoltre evidenziato che enzalutamide è generalmente ben tollerato dai pazienti e ha soddisfatto tutti gli endpoint secondari<sup>14</sup>. L'efficacia di enzalutamide è stata valutata anche nel setting pre-docetaxel nello studio di fase 3 PREVAIL che ha coinvolto oltre 1.700 pazienti mostrando un vantaggio significativo sia in termini di sopravvivenza libera da progressione radiologica di malattia ( $p < 0,0001$ ) che di sopravvivenza globale ( $p < 0,0001$ )<sup>15</sup>.

Alpharadin (cloruro di radio-223) è un radio-farmaco ad emissioni di radiazioni alfa in sviluppo in pazienti con tumore alla prostata e metastasi ossee. Questo agente simula il metabolismo del calcio nelle ossa e ha come bersaglio le aree ad elevato turnover osseo. Di recente sono stati presentati i dati positivi dello studio di fase III, denominato ALSYMPCA. Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario nel migliorare significativamente la sopravvivenza globale del 44% ( $p = 0,00185$ ) in pazienti con cancro alla prostata ormono resistente e metastasi ossee sintomatiche. Tutti gli endpoint secondari sono stati soddisfatti, incluso il prolungamento del tempo al primo evento scheletrico<sup>16</sup>.

Denosumab, un anticorpo monoclonale interamente umano che ha come target la proteina ligando di RANK (RANKL), interferisce con la maturazione degli osteoclasti inibendone il segnale, proteggendo di fatto l'osso dall'eccesso di riassorbimento mediato dall'iperattivazione osteoclastica, responsabile del danno scheletrico. Il farmaco è stato approvato dall'FDA, dall'EMA, e più recentemente dall'AIFA, per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affetti da patologia tumorale con localizzazioni ossee. Per quanto riguarda il

carcinoma prostatico, i risultati più importanti sono forniti da uno studio di fase III, in doppio cieco, che ha arruolato 1.904 pazienti affetti da malattia resistente alla castrazione e metastatica all'osso, randomizzati a ricevere acido zoledronico o denosumab (120 mg sotto cute). Questo studio ha valutato il tempo di insorgenza di eventi scheletrici (SRE, skeletal-related events: frattura patologica dell'osso, necessità di trattamenti chirurgici o radioterapici, compressione midollare). Denosumab ha ritardato in modo statisticamente significativo la comparsa di SRE rispetto all'acido zoledronico (20,7 mesi vs 17,1, rispettivamente; HR 0,82, 95% CI 0,71-0,95,  $p = 0,008$ )<sup>18</sup>.

I bifosfonati sono analoghi del pirofosfato in grado di inibire l'attività osteoclastica attraverso diversi meccanismi tra cui l'inibizione dell'osteoclastogenesi, l'induzione dell'apoptosi dell'osteoclasta maturo e l'ostacolo meccanico dell'osteolisi della matrice ossea<sup>19,20</sup>. Tra i bifosfonati attualmente disponibili in commercio, l'acido zoledronico è il più potente. I risultati di uno studio di fase III, che ha reclutato 643 pazienti con metastasi ossee, randomizzati a ricevere in doppio cieco acido zoledronico ai dosaggi di 4 e 8 milligrammi o placebo dimostrano come l'aggiunta di acido zoledronico al trattamento antineoplastico convenzionale dia luogo ad una riduzione statisticamente significativa della probabilità di insorgenza di complicanze scheletriche pari al 25% rispetto al placebo, ad una riduzione del numero complessivo di complicanze scheletriche ed ad un prolungamento di circa 5 mesi della mediana del tempo all'insorgenza del primo evento scheletrico; evidenziando inoltre un trend nella mediana di sopravvivenza a favore dei pazienti che hanno ricevuto l'acido zoledronico rispetto al placebo (18,2 mesi contro 15,6 mesi, rispettivamente)<sup>21,22</sup>.

Tuttavia recentemente è stato condotto uno studio di fase III per valutare efficacia e sicurezza di un trattamento precoce con acido zoledronico in uomini con tumore alla prostata metastatico sensibile a castrazione, assegnati a ricevere in cieco e in rapporto 1:1 acido zoledronico o placebo. Dopo la progressione della malattia a uno status di resistente a castrazione, tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento in aperto con acido zoledronico. L'endpoint primario, rappresentato dal tempo al primo evento scheletrico, non è stato raggiunto in quanto il tempo mediano a tale primo evento è stato di 31,9 mesi nel gruppo acido zoledronico e 29,8 mesi nel gruppo placebo (hazard ratio, HR=0,97; log-rank P stratificato a una coda=0,39 ) dimostrando che il trattamento precoce non era associato a un aumento del tempo al primo evento scheletrico<sup>23</sup>.

Grazie al beneficio clinico dimostrato, tutti questi farmaci rappresentano delle promettenti opzioni terapeutiche nel trattamento dei pazienti affetti da tumore della prostata metastatico dopo fallimento del docetaxel.

## Bibliografia

1. Cauchi C, Saracino B, Lopez M, Bonadonna G. Carcinoma della prostata. In Lopez M, *Oncologia Medica Pratica*. Società Editrice Universo, Roma, III Edizione, 2010, 1985-2015.
2. Patel AR, Klein EA. Risks for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2009; 6: 87-95.
3. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research, Washington D.C. 2007, pp.305-9.
4. Brawley OW, Prostate cancer screening: is it a teachable moment? *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1295-7.
5. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, et al. Mortality

- results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1310 - 19.
6. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1320 - 28.
  7. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Määttä L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ER-SPC Investigators Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med.* 2012; 366: 981-90.
  8. AIOM, Linea Guida, Carcinoma della prostata, 2012, [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
  9. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med.* 2004 ; 351: 1502-12.
  10. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-54.
  11. De Bono J, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1995-2005.
  12. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med.* 2013 ;368:138-48
  13. Smith DC, Smith MR, Sweeney C, et al. Cabozantinib in Patients With Advanced Prostate Cancer: Results of a Phase II Randomized Discontinuation Trial. *J Clin Oncol.* 2013 ;31:412-9.
  14. Final analysis of COMET-1: Cabozantinib (Cabo) versus prednisone (Pred) in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) patients (pts) previously treated with docetaxel (D) and abiraterone (A) and/or enzalutamide (E). ASCO 2015
  15. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012 ;367:1187-97.
  16. Beer TM, et al. ASCO-GU 2014; Oral presentation.
  17. Harrison MR, Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ. Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer Manag Res.* 2013;5:1-14.
  18. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011 Mar 5;377(9768):813-22.
  19. Oefelein MG, Ricchiuti WS, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 1005-1007.
  20. Smith MR. Bisphosphonates to prevent skeletal complications in men with metastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 170:55-57.
  21. Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Chen B; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormone-refractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-1468.
  22. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2004; 96:879-882.
  23. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol.* 2014 Apr 10;32(11):1143-50.

## Polmone

### Fattori di rischio

Il fumo di sigarette è indubabilmente riconosciuto come il più consistente fattore rischio per l'insorgenza di un carcinoma del polmone: ad esso sono ascrivibili l'85-90% di tutti i tumori polmonari. Il rischio si incrementa con la quantità delle sigarette fumate e con la durata dell'abitudine al fumo. Il rischio relativo dei fumatori rispetto ai non fumatori è aumentato di circa 14 volte e si incrementa ulteriormente fino a 20 volte nei forti fumatori (oltre le 20 sigarette al giorno). La sospensione del fumo di sigarette produce una forte riduzione del rischio<sup>1</sup>.

I non fumatori esposti al fumo passivo presentano un aumento del rischio

relativo di ammalare di tumori del polmone nel corso della loro vita. Esposizioni ambientali o professionali a radon, asbesto e metalli pesanti quali cromo, cadmio e arsenico producono un incremento del rischio. Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati dai processi infiammatori cronici quali la tubercolosi. Il ruolo della predisposizione genetica ed in particolare dei polimorfismi genici è stato argomento di studio negli ultimi anni, ma rimane, in ogni caso, preponderante il peso del fumo, dei fattori occupazionali ed ambientali<sup>2</sup>.

### **Incidenza**

Nel 2015 sono attese circa 41.000 nuove diagnosi di tumore del polmone, delle quali circa il 30% incideranno nel sesso femminile. Esse rappresenteranno l'11% di tutte le nuove diagnosi di tumore nella popolazione generale e, più in particolare, il 15% di queste nei maschi ed il 6% nelle femmine<sup>Tabella 4</sup>. Si calcola che attualmente 1 uomo su 10 ed una donna su 38 possa sviluppare un tumore del polmone nel corso della vita<sup>Tabella 2</sup>. Nel nostro Paese le neoplasie del polmone nei maschi, nel periodo 2007-2011, hanno mostrato una frequenza simile nelle regioni settentrionali (68,1 casi/100.000 abitanti) rispetto a quelle centrali (66,7 casi/100.000 abitanti) e a quelle meridionali (68,4/100.000 abitanti). Nelle donne, invece, il divario di incidenza fra le regioni settentrionali e quelle meridionali è più marcato con un tasso di 21,1 casi/100.000 abitanti al Nord, di 19,1/100.000 abitanti al Centro e di 14,0/100.000 abitanti al Sud<sup>Tabelle 22-23</sup>. I casi diagnosticati nel periodo 2007-2011 con conferma cito-istologica costituiscono circa tre quarti della casistica: di questi il 38% è rappresentato da adenocarcinomi (33% tra gli uomini e 48% tra le donne), il 22% da carcinomi squamosi (26% tra gli uomini e 13% tra le donne), il 12% da tumori a piccole cellule, il 2% da tumori a grandi cellule, la quota restante da altre e non specificate morfologie. Il tumore del polmone è relativamente meno frequente fra i maschi con età inferiore a 50 anni (circa 5% di tutte le diagnosi di tumore). Esso rappresenta il secondo tumore per incidenza, dopo i carcinomi della prostata, sia nei soggetti fra i 50 ed i 69 anni (15%) sia in quelli al di sopra dei 70 anni (17%). Nelle donne, ove è molto raro prima dei 50 anni, è la quarta neoplasia fra i 50 ed i 69 anni (6%) e la terza (7%) al di sopra dei 70 anni<sup>Tabella 11</sup>.

Le tendenze temporali di queste lesioni illustrano chiaramente gli andamenti del principale fattore di rischio (il fumo di sigaretta) in funzione di determinanti sociali e di genere. Al netto degli effetti legati all'invecchiamento della popolazione si registra una marcata diminuzione di incidenza negli uomini (in relazione ad una altrettanto modesta riduzione dell'abitudine al fumo), pari a -1,4%/anno negli anni più recenti. A questa tendenza fa purtroppo riscontro un aumento dei nuovi casi tra le donne (+2,7%/anno dal 1996 al 2014)<sup>Tabella 21, Figure 11a-b</sup>.

### **Mortalità**

Nel 2012 sono state osservate 33.538 morti per tumore del polmone (ISTAT). Nel corso della vita un uomo ogni 10 ed una donna ogni 45 corrono, secondo gli attuali dati, il rischio di morire per tumore del polmone<sup>Tabella 8</sup>. Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte per tumore nei maschi (il 26% del totale delle morti) e la terza causa nelle donne, dopo mammella e colon-retto (11% del totale delle morti)<sup>Tabella 6</sup>. Tra gli uomini il tumore del polmone è



al primo posto tra le cause di morte oncologica in tutte le fasce di età essendo responsabile del 15% dei decessi per tumore tra i giovani (0-49 anni), del 30% tra gli adulti (50-69 anni) e del 27% tra gli ultrasessantenni. Nelle donne è la seconda causa di morte per neoplasia nelle fasce di età fra 0-49 e 50-69 anni (rispettivamente il 9% ed il 14%) e la terza causa nelle ultrasessantenni (11%)<sup>Tabella 7</sup>. I tassi di mortalità osservati nelle varie aree geografiche nazionali non evidenziano nei maschi, al pari dei dati di incidenza, un marcato gradiente Nord-Sud con un tasso per 100.000 abitanti di 63,9 al Nord, di 56,2 al Centro e di 60,2 al Sud, e un moderato gradiente nel sesso femminile, con un tasso per 100.000 abitanti rispettivamente del 17,1, 13,6 e 11,1<sup>Tabella 22</sup>. Anche per la mortalità l'analisi degli andamenti temporali conferma un decremento nei maschi (-1,5%/anno nel periodo più recente) e un costante incremento nelle femmine (+1,6%/anno nel periodo 1999-2015). Così come per l'incidenza, anche questo dato è da porre in relazione al diverso andamento dell'abitudine al fumo nei due sessi degli ultimi due decenni <sup>Tabella 21, Figure 11a-b</sup>.

### Sopravvivenza

La percentuale di sopravvissuti a 5 anni fra i malati di tumore del polmone è moderatamente aumentata tra i primi anni '90 e la fine del primo decennio del 2000, passando dal 10 al 14% nei maschi e dal 12 al 18% nelle femmine<sup>Tabella 13a-b</sup>. La probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni cambia notevolmente dopo la diagnosi, essendo per i sopravvissuti ad 1 e 5 anni rispettivamente pari al 32% e 73% tra gli uomini e al 38% e 75% tra le donne<sup>Tabella 14</sup>. Insignificanti sono le differenze per sopravvivenza nelle varie aree del nostro Paese con percentuali del 13%, 14%, 14% e dell'11% fra i maschi e del 17%, 17%, 19% e 15% fra le donne rispettivamente nelle regioni del Nord-Ovest, Nord-Est, Centro e Sud (dati standardizzati per età)<sup>Tabella 26</sup>.

### Prevalenza

Il tumore del polmone permane ancora oggi una neoplasia a prognosi particolarmente sfavorevole e pertanto poco contribuisce, in percentuale, alla composizione dei casi prevalenti. Complessivamente è stato stimato che nel 2010 vivevano in Italia 82.795 persone con tumore del polmone, pari al 4% di tutti i pazienti con diagnosi di neoplasia. Di esse 60.243 erano maschi (il 6% di tutti i malati di tumore) e 22.552 femmine (solo il 2% di tutte le malate di tumore). Come conseguenza della prognosi di queste neoplasie il 38% dei pazienti si trova nei primi due anni dopo la diagnosi (59% entro i 5 anni), mentre solo il 13% ha superato i 15 anni di storia clinica. Per quanto riguarda i maschi si tratta inoltre di persone prevalentemente di età superiore ai 75 anni, con una proporzione di 1.080 casi ogni 100.000 abitanti. Nelle donne le maggiori proporzioni si riscontrano oltre i 60 anni (199 casi/100.000 nella fascia 65-74 anni, 225 tra le ultrasessantacinquenni) rispetto alle età più giovani (69/100.000 tra i 45 e 59 anni).

In relazione soprattutto alle differenze di incidenza, si riscontrano inoltre differenze territoriali, con 255 casi ogni 100.000 abitanti tra i maschi e 102 tra le femmine nel Nord-Ovest d'Italia, 225 e 94 nel Nord-Est, 222 e 74 nel Centro e 167 e 44 nel Sud-Isole<sup>Tabella 27</sup>.

## Diagnosi precoce

Gli esami diagnostici di semplice esecuzione, quali la radiografia del torace e l'esame citologico dell'espettorato utilizzati con finalità di screening, hanno dimostrato una scarsa sensibilità e non sono stati capaci di produrre una significativa riduzione della mortalità<sup>4-5</sup>. Numerosi studi condotti in pazienti ad alto rischio, età superiore a 50 anni e forti fumatori, hanno prodotto promettenti risultati nell'individuazione di piccole neoplasie polmonari in pazienti asintomatici con l'utilizzo della TC spirale, determinando un maggior numero di pazienti operati in stadio precoce, senza chiarire, al momento, se ciò possa tradursi in un beneficio in termini di riduzione della mortalità<sup>6</sup>. Uno studio intrapreso nel 2002 dal National Cancer Institute (National Lung Screening Trial) ha randomizzato 53.000 forti fumatori ad essere sottoposti per tre anni consecutivi ad una TC spirale o ad una radiografia standard del torace. Lo studio è stato interrotto nel 2010, prima del previsto, quando i risultati hanno, per la prima volta, evidenziato una riduzione del 20% del rischio di morte nei partecipanti sottoposti alla TC spirale<sup>7</sup>. Le conclusioni dello studio sono estremamente incoraggianti, ma non sufficienti ancora per raccomandare la TC spirale come procedura di screening di routine nei forti fumatori. Dagli studi ancora in corso, in particolare in Europa, si attendono risposte su varie questioni aperte come la valutazione dei costi e benefici dell'esame, il tasso di falsi positivi e il peso della sovradiagnosi e degli effetti collaterali dello screening. Per restringere la popolazione da sottoporre a TC periodica e migliorare la predittività del test sono stati recentemente indicati nuovi criteri di selezione dei pazienti da sottoporre a screening<sup>8</sup> ed in futuro si potrà ricorrere anche a nuovi strumenti diagnostici, come l'analisi dei gas respiratori e dei marcatori presenti nel sangue e in altri campioni biologici.

## Terapia

Le scelte terapeutiche sono determinate dal tipo istologico (a piccole cellule o non a piccole cellule) e dallo stadio di presentazione e sono rappresentate dalla chirurgia, dalla radioterapia e dalla terapia medica, con chemioterapici e farmaci a bersaglio molecolare.

### Tumori non a piccole cellule (non-small cell lung cancer)

La chirurgia è il trattamento di scelta per i tumori localizzati fino allo stadio III A; l'utilizzo di chemioterapia adiuvante alla chirurgia si è dimostrato utile nell'incrementare la sopravvivenza dei pazienti operati. La radioterapia è impiegata con intento curativo nei pazienti con tumori localizzati non candidabili alla chirurgia e in quelli in stadio IIIB in associazione alla chemioterapia<sup>9</sup>.

Nel 2008 una metanalisi ha dimostrato che la chemioterapia produce un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto nei pazienti in fase metastatica<sup>10</sup>. La chemioterapia con l'associazione di un derivato del platino e farmaci di cosiddetta nuova generazione (taxani, gemcitabina, vinorelbina, pemetrexed) è l'attuale standard di trattamento nei pazienti con Performance Status 0-1. Essa determina, indipendentemente da quale secondo farmaco si associ al platino, risposte obiettive intorno al 30-35%, sopravvivenza mediana libera da progressione intorno ai

cinque mesi e sopravvivenza mediana fra gli otto e i dieci mesi<sup>11</sup>. Uno studio randomizzato che confrontava cisplatino e gemcitabina versus cisplatino e pemetrexed ha confermato l'equivalenza dei due regimi in termini di efficacia in tutti i pazienti trattati. Tuttavia l'associazione con il pemetrexed era di maggior vantaggio nei pazienti con istologia non squamosa e quella con la gemcitabina in quelli con istologia squamosa<sup>12</sup>.

Controverso è il ruolo della chemioterapia di mantenimento nei pazienti in risposta. In seguito ai risultati positivi di un largo studio randomizzato, che confrontava la terapia di mantenimento con pemetrexed versus placebo in pazienti in risposta dopo quattro cicli di cisplatino e pemetrexed, il farmaco è stato recentemente registrato per questa indicazione<sup>13</sup>.

Di attuale grande interesse è l'impiego dei farmaci a bersaglio molecolare che inibiscono la angiogenesi e dei farmaci che inibiscono l'attività del recettore per Epitelial Growth Factor (EGFR).

Il bevacizumab, anticorpo monoclonale diretto contro il VEGF, è stato registrato per l'utilizzo nei tumori non squamosi in combinazione con la chemioterapia con carboplatino e paclitaxel, a seguito di uno studio che ha dimostrato come la sua associazione sia capace di incrementare di circa due mesi la sopravvivenza mediana rispetto alla sola chemioterapia<sup>14</sup>.

È stato dimostrato che la presenza di mutazioni, a livello dell'esone 19 o 21 del gene codificante per EGFR predice elevati tassi di risposta (intorno al 70%) e sopravvivenze mediane superiori a 20 mesi con l'utilizzo di inibitori orali di tirosinchinasi<sup>15-16</sup>. Tali mutazioni, particolarmente frequenti in pazienti asiatici, donne, non fumatori e con adenocarcinoma, sono state riscontrate in circa il 13% dei pazienti italiani. Studi randomizzati hanno confrontato gefitinib, erlotinib o afatinib alla chemioterapia standard a base di platino, come trattamento di prima linea nei pazienti con mutazione del gene per EGFR. È stato dimostrato un aumento statisticamente e clinicamente significativo dei tassi di risposta obiettiva e della sopravvivenza libera da progressione nei pazienti trattati con gli inibitori di tirosinchinasi, confermando i risultati emersi dagli studi di fase II ed affermando il ruolo di questi farmaci come trattamento di prima linea nei pazienti con le mutazioni attivanti<sup>17-19</sup>.

La presenza del gene di fusione ALK-EML4, presente in circa il 4% di pazienti con tumore del polmone *non small cell* (soprattutto adenocarcinomi) codifica per un recettore costitutivamente attivato. Il crizotinib, un inibitore di tirosinchinasi che inibisce anche ROS e MET, ha determinato risposte obiettive intorno al 60% e sopravvivenze libere da progressione (PFS) intorno ai 10 mesi nei pazienti con la fusione ALK-EML4<sup>20</sup>. In uno studio randomizzato di seconda linea versus pemetrexed o docetaxel è stata dimostrata la superiorità di crizotinib in risposte e PFS rispetto alla chemioterapia<sup>21</sup>. Nel 2014 sono stati presentati i risultati dello studio randomizzato di confronto con la chemioterapia (cisplatino o carboplatino + pemetrexed) come trattamento di prima linea dei pazienti con NSCLC avanzato selezionato per la presenza di traslocazione di ALK: tale studio ha evidenziato un prolungamento statisticamente significativo della sopravvivenza libera da progressione e un aumento significativo della proporzione di risposte obiettive nei pazienti trattati con crizotinib<sup>22</sup>.

### Tumori a piccole cellule (small cell lung cancer)

Circa il 90% dei pazienti con tumori a piccole cellule si presenta con malattia localmente avanzata o metastatica. Per questo motivo la chirurgia trova applicazione solo in casi accuratamente selezionati e la chemioterapia da sola o in associazione alla radioterapia rappresenta il trattamento di scelta. La combinazione delle due ultime metodiche trova indicazione nei pazienti con tumore limitato al torace, nei quali la irradiazione craniale profilattica diminuisce la frequenza delle metastasi encefaliche. Una sopravvivenza libera da malattia superiore a cinque anni è raggiungibile nel 10% di questi pazienti. In quelli con malattia metastatica la chemioterapia con cisplatino ed etoposide rappresenta ancora oggi lo standard, determinando un elevato tasso di remissioni di malattia e una sopravvivenza mediana che si attesta intorno ai 7-10 mesi<sup>22</sup>.

### Bibliografia

- Humphrey EW, et al. The American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology. 1995; 220-235
- Yokota J et al. Genetic basis for susceptibility to lung cancer: Recent progress and future directions. *Adv Cancer Res* 2010; 109: 51-72.
- Ministero della Salute. Relazione sullo Stato Sanitario del Paese 2007-2008 e Documento tecnico di indirizzo per ridurre il carico di malattia del cancro per il 2011-2013. <http://www.salute.gov.it/tumori/tumori.jsp>.
- Fleehinger BJ et al. Current status of screening for lung cancer. *Chest Surg Clin North Am* 1994; 4: 1.
- Oken M M et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011; 366:1865-187
- Boiselle PM. Computed tomography screening for lung cancer. *JAMA* 2013, 309:1163-1170
- The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening *N Engl J Med*. 2011; 365:395-409.
- Tammamagi MC et al. Selection Criteria for Lung-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2013;368:738-736
- Schrump DS et al. Non small cell lung cancer. In DeVita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9e. 2011; cap 75:799-847
- NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26: 4617.
- Schiller JH et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced Non-Small-Cell lung Cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98.
- Scagliotti GV et al. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011;6: 64-70.
- Paz Ares et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:2895-902.
- Sandler A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355: 2542-50.
- Morita S et al. Combined Survival Analysis of Prospective Clinical Trials of Gefitinib for Non Small Cell Lung Cancer with EGFR Mutations *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4493-98
- Rosell R et al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer *N Engl J Med* 2009; 361: 958-67.
- Maemondo M et al. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010; 362(25): 2380-8.
- Rosell R et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:239-46
- Sequist LV et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutation. *J Clin Oncol* 2013; 31:3327-3334
- Kwak EL et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-703.
- Shaw AT et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer *N Engl J Med* 2013; 368:2835-2394
- Solomon BJ et al. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer *N Engl J Med* 2014; 371:2167-2177
- Krug LM et al. et al. Small cell and neuroendocrine tumors of the lung. In DeVita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9e 2011; cap 76:848-870

## Colon e retto

### Fattori di rischio

Circa l'80% dei carcinomi del colon-retto insorge a partire da lesioni precancerose (adenomi con componente displastica via via crescente). Gli stili di vita e la familiarità sono da tempo chiamati in causa quali fattori di aumento del rischio di incidenza di queste lesioni. Tra i primi spiccano fattori dietetici quali il consumo di carni rosse e di insaccati, farine e zuccheri raffinati, il sovrappeso e la ridotta attività fisica, il fumo e l'eccesso di alcol<sup>1</sup>. Una protezione, oltre al controllo dei citati fattori di rischio, è conferita dal consumo di frutta e verdure, carboidrati non raffinati, vitamina D e calcio e dalla somministrazione di antinfiammatori non steroidei a dosi appropriate per lungo tempo<sup>2</sup>. Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa<sup>3,4</sup>. Circa un terzo dei tumori del colon-retto presenta caratteristiche di familiarità ascrivibili a suscettibilità ereditarie<sup>5</sup>: solo una parte di questo rischio familiare (2-5%) è riconducibile a sindromi in cui sono state identificate mutazioni genetiche associate ad aumento del rischio di carcinoma coloretale<sup>6,7</sup>. Fra queste le sindromi caratterizzate dall'insorgenza di polipi, quali la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e quelle non poliposiche come la sindrome di Lynch. L'ereditarietà è per lo più su base autosomico-dominante. Per gli individui appartenenti a gruppi familiari a rischio non ancora inquadrati in sindromi definite il rischio di ammalare di carcinoma del colon-retto è circa doppio rispetto alla popolazione generale nel caso in cui sia presente un consanguineo di I grado, e più che triplo qualora quest'ultimo abbia contratto il tumore prima dei 50 anni di età<sup>8</sup>.

### Incidenza

Il carcinoma del colon-retto è in assoluto il tumore a maggiore insorgenza nella popolazione italiana, con quasi 52.000 diagnosi stimate per il 2015. Tra gli uomini si trova al terzo posto, preceduto da prostata e polmone (14% di tutti i nuovi tumori), tra le donne al secondo posto, preceduto dalla mammella, con il 13%<sup>Tabella 4</sup>. Nella classifica dei tumori più frequenti per gruppi di età il carcinoma del colon-retto occupa sempre posizioni elevate, variando nelle diverse età tra l'8% e il 14% negli uomini e tra il 5% e il 17% nelle donne<sup>Tabella 11</sup>. La diffusione dei fattori di rischio, l'anticipazione diagnostica e l'aumento dell'età media della popolazione sono alla base della progressiva crescita dell'incidenza di questo tumore negli ultimi decenni. Il trend temporale per gli uomini è passato da un andamento in crescita (+2,3% l'anno) fino alla metà degli anni Duemila, ad una successiva riduzione (-7,1%/anno), effetti associati con l'attivazione dei programmi di screening organizzati e dei round cosiddetti di prevalenza. Tra le donne l'aumento (+2,1%/anno) e la successiva riduzione (-4,2%/anno) non risultano statisticamente significativi<sup>Figure 8a-b</sup>. I confronti geografici nazionali mostrano valori omogenei nel Centro-Nord e inferiori a Sud sia nei maschi (Sud -18% rispetto al Nord) sia nelle femmine (Sud -13%)<sup>Tabella 22-23</sup>, anch'essi coerenti con la diversa presenza dei fattori precedentemente indicati.

## Mortalità

Nel 2012 sono stati osservati 19.202 decessi per carcinoma del colon-retto (ISTAT) (di cui il 54% negli uomini) neoplasia al secondo posto nella mortalità per tumore (10% nei maschi, 12% nelle femmine)<sup>Tabella 6</sup>, e tra il secondo e terzo posto nelle varie età della vita<sup>Tabella 7</sup>. La mortalità per questa patologia è in moderato calo tra i maschi (-0,6%/anno) e più evidente tra le femmine (-1,2%)<sup>Tabella 21, Figure 8a-b</sup>. Si è ridotto il gradiente Nord-Centro-Sud: nelle regioni settentrionali, centrali e meridionali i tassi standardizzati di mortalità per 100.000 sono rispettivamente di 25,2, 24,7 e 21,8 per i maschi e 14,6, 14,4, 13,6 per le femmine<sup>Tabella 24-25</sup>.

## Sopravvivenza

Il carcinoma del colon-retto presenta una prognosi sostanzialmente favorevole e progressivamente in aumento: dal 50% a 5 anni dei primi anni '90 al 64% del 2005-2007 nei maschi e dal 51% al 63% nelle femmine<sup>Tabella 13a-b</sup>. La probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni aumenta dopo la diagnosi, essendo per i sopravvissuti ad 1 e 5 anni rispettivamente 74% e 91% tra gli uomini e 74% e 92% tra le donne<sup>Tabella 14</sup>. Le Regioni meridionali presentano indici di sopravvivenza inferiori di circa l'1-4% rispetto al Centro-Nord nei maschi e del 4-5% nelle femmine<sup>Tabella 26</sup>.

## Prevalenza

Sono oltre 427.000 i pazienti con pregressa diagnosi di carcinoma del colon-retto in Italia (53% maschi), al secondo posto tra tutti i tumori e pari al 14% di tutti i pazienti oncologici<sup>Figura 3</sup>. Il 17% di questi si trova in verità ad ormai oltre 15 anni dalla diagnosi (e il 15% tra i 10 e i 15 anni), mentre la restante quota è equamente distribuita entro i 2, tra i 2 e i 5 e i 5 e 10 anni (circa 23% per ogni periodo). In considerazione della stabile lieve tendenza al decremento della mortalità osservata da ormai lungo periodo, sono soprattutto l'incidenza (con la sempre maggiore tendenza alla diagnosi precoce e alla diffusione dei programmi di screening di questi ultimi anni) e la sostanziale buona sopravvivenza (tendente al miglioramento) a condizionare i "numeri" delle persone che convivono con questo tipo di diagnosi e la loro distribuzione lungo la storia clinica, con evidenti diverse esigenze assistenziali e di sostegno nel follow-up. La maggior parte di queste persone si concentra nelle età più anziane, con una proporzione, oltre i 75 anni di età, di 2.914 casi ogni 100.000 abitanti, doppia rispetto alla fascia 60-74 anni e di 8-10 volte maggiore di quella 45-59. Notevoli differenze si registrano tra le regioni del Nord e del Centro Italia (rispettivamente 730/100.000 nel NO, 714 nel NE, 671 nel Centro) rispetto al Sud (413/100.000)<sup>Tabella 27</sup>.

## Diagnosi precoce

Il programma di screening del colon-retto è indirizzato a uomini e donne dai 50 ai 69 anni di età ed è costituito da un intervento di prevenzione attiva mediante il test di ricerca di sangue occulto nelle feci (e successiva colonscopia nei casi positivi) con ripetizione regolare ogni 2 anni. Lo screening può consentire il riscontro e la rimozione di precursori (adenomi) prima della trasformazione in carcinoma e la diagnosi di carcinomi in stadio iniziale, con una conseguente

riduzione della mortalità sia per riduzione dell'incidenza che per il riscontro di carcinomi in stadi più iniziali, e quindi suscettibili di guarigione dopo terapia. Per quanto riguarda i programmi di screening regionali, nel solo 2012 gli invitati sono stati più di quattro milioni, con un'adesione del 47%. Permangono marcate differenze di estensione tra Nord e Sud Italia<sup>9</sup>.

### Terapia

La chirurgia è il più comune trattamento per il carcinoma del colon-retto<sup>10</sup>. La chemioterapia adiuvante contenente oxaliplatino in combinazione con 5-fluorouracile/acido folinico (regime FOLFOX4) o capecitabina (regime XELOX) nei pazienti con linfonodi positivi (stadio III) dopo chirurgia "curativa" ha prodotto un significativo prolungamento della sopravvivenza rispetto al trattamento con solo 5-fluorouracile/acido folinico<sup>11,12</sup>. Nel trattamento adiuvante dei pazienti in III stadio nessun vantaggio in sopravvivenza viene ottenuto con 5-fluorouracile/acido folinico in combinazione con irinotecan (regime FOLFIRI) rispetto al trattamento con solo fluoropirimidina<sup>13</sup>. Nei pazienti in stadio II l'impiego della chemioterapia adiuvante a base di 5-fluorouracile/acido folinico rimane controverso e andrebbe limitato ai pazienti ad "alto rischio" (pT4, <12 linfonodi esaminati, occlusione/perforazione alla diagnosi). Negli studi di fase III disponibili (NSABP-C-08, AVANT, NSABP-C-07) nessun vantaggio è stato ottenuto con l'introduzione dei farmaci biologici (bevacizumab anticorpo monoclonale anti-VEGF, cetuximab anticorpo monoclonale anti-EGFR) in combinazione alla chemioterapia nel trattamento adiuvante.

Nella malattia metastatica il trattamento con tutti i tre farmaci antitumorali disponibili (5-fluorouracile/capecitabina, oxaliplatino e irinotecan) impiegati in linee successive di terapia ha raddoppiato la sopravvivenza rispetto alla chemioterapia con solo fluoropirimidina raggiungendo i 20-22 mesi<sup>14</sup>. L'introduzione nella terapia dei nuovi farmaci biologici anti-angiogenetici (bevacizumab, aflibercept, e più recentemente ramucirumab) e anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) ha determinato un ulteriore significativo miglioramento dell'efficacia clinica dei trattamenti<sup>15-26</sup>, con una sopravvivenza che può superare i 30 mesi. La caratterizzazione molecolare dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico sulla base del test per le mutazioni di KRAS (codoni 12 e 13 dell'esone 2) ha rappresentato un importante progresso in questa patologia, permettendo di escludere dal trattamento con gli anticorpi monoclonali (mAb) anti-EGFR una popolazione resistente. In questo setting di pazienti nello studio CRYSTAL la combinazione FOLFIRI + cetuximab determinava un significativo vantaggio in sopravvivenza confrontata con la sola chemioterapia. Le mutazioni dei codoni 12 e 13 dell'esone 2 di KRAS hanno rappresentato fino all'agosto 2013 l'unico criterio previsto dalle agenzie regolatorie europee e nazionali (EMA, AIFA) per la selezione su base molecolare dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico da sottoporre a trattamento con farmaci anti-EGFR. La popolazione KRAS "wild type" così considerata rappresentava circa il 60% dei carcinomi del colon-retto metastatici. Ulteriori approfondimenti nella caratterizzazione molecolare hanno permesso di individuare altre mutazioni che possono intervenire nella resistenza al trattamento con mAb anti-EGFR, rappresentate dalle muta-

zioni negli esoni 3 e 4 di KRAS e negli esoni 2, 3 e 4 di NRAS. La determinazione delle mutazioni di RAS (esoni 2, 3 e 4 di KRAS e di NRAS) viene attualmente richiesta per la selezione dei pazienti da sottoporre a terapia con mAb anti-EGFR. I pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico RAS “wild type” rappresentano circa il 45% del totale dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico. È stato inoltre evidenziato che la presenza di mutazioni di BRAF, rilevabili in circa il 9% dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico, ha un significato prognostico negativo e di resistenza alla chemioterapia<sup>22</sup>.

Nello studio PRIME la popolazione di pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico RAS “wild type” ha presentato un significativo vantaggio in sopravvivenza con l’impiego del panitumumab in combinazione con FOLFOX rispetto alla sola chemioterapia (26 vs 20,2 mesi), mentre nei pazienti RAS “mutati” la combinazione con l’anticorpo anti-EGFR ha dimostrato un effetto detrimentalmente sulla sopravvivenza<sup>23</sup>.

Allo stesso modo nello studio FIRE-3, che ha confrontato in prima linea la combinazione FOLFIRI + cetuximab verso FOLFIRI + bevacizumab, è stato osservato per i pazienti RAS “wild type” un vantaggio significativo in sopravvivenza per il regime FOLFIRI in combinazione con cetuximab rispetto alla combinazione con bevacizumab (33,1 vs 25,1 mesi)<sup>24</sup>. Nello studio CALGB/SWOG 80405 che ha confrontato in prima linea i regimi FOLFOX/FOLFIRI + cetuximab vs FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab, in cui lo stato di RAS (KRAS e NRAS) è stato valutato però solo nel 55% di tutti i pazienti, non è stata rilevata una differenza statisticamente significativa in sopravvivenza tra le due combinazioni (32,0 vs 31,2 mesi) anche nell’associazione con il regime FOLFOX che costituiva il 73% dei pazienti in studio (32,5 vs 29 mesi)<sup>25</sup>. In pazienti con malattia avanzata, non pretrattati e non selezionati per stato molecolare di RAS, un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza libera da malattia è stato dimostrato nello studio TRIBE utilizzando il regime di chemioterapia a tre farmaci FOLFOXIRI (5-fluorouracile, oxaliplatino e irinotecan) + bevacizumab confrontato con la combinazione a due farmaci FOLFIRI + bevacizumab (12,1 vs 9,7 mesi). Il regime FOLFOXIRI + bevacizumab ha dimostrato un vantaggio non statisticamente significativo in sopravvivenza (31,0 vs 25,8 mesi). Di particolare interesse l’attività del regime di chemioterapia a tre farmaci nei pazienti con mutazione di BRAF<sup>26</sup>.

Nello studio randomizzato di fase III CORRECT il regorafenib, un nuovo farmaco orale “multitarget”, ha prodotto un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza confrontato con la migliore terapia di supporto in pazienti in progressione dopo tutte le terapie standard<sup>27</sup>. In questo stesso setting di pazienti con malattia in progressione dopo terapie standard anche una nuova fluoropirimidina orale, denominata TAS-102, ha dimostrato nello studio RECURSE un miglioramento della sopravvivenza statisticamente significativo<sup>28</sup>. Un ulteriore progresso è stato ottenuto con l’introduzione della chirurgia delle metastasi epatiche (e polmonari). Nei pazienti con metastasi epatiche reseccabili alla diagnosi o divenute reseccabili dopo chemioterapia di “conversione”, la resezione delle metastasi permette una “lunga sopravvivenza” nel 15% dei pazienti operati<sup>29</sup>.



Nel carcinoma localmente avanzato del retto medio-basso (localizzato a <12 cm dal margine anale) la chemioterapia con 5-fluorouracile/capecitabina in combinazione con la radioterapia *long course* pre-operatoria rappresenta lo standard di trattamento, riducendo in maniera statisticamente significativa l'incidenza di recidive locali<sup>30-33</sup>. L'introduzione dell'oxaliplatino in combinazione con la fluoroprividina nella chemio-radioterapia pre-operatoria non determina un aumento significativo delle risposte patologiche complete e pertanto ad oggi non trova indicazione nella pratica clinica<sup>34-38</sup>. L'impatto reale dell'aggiunta dell'oxaliplatino nel trattamento pre-operatorio potrà essere valutato nei prossimi anni dopo un più lungo follow-up.

L'impiego della chemioterapia adiuvante nei pazienti con carcinoma del retto medio-basso sottoposti a chemio-radioterapia pre-operatoria rimane ad oggi un argomento controverso; nella pratica clinica dovrebbero essere considerati lo stadio clinico prima del trattamento pre-operatorio e lo stadio patologico post-chirurgia. In pazienti selezionati per estensione loco-regionale o per malattia metastatica (M1) sincrona con lesioni epatiche/polmonari reseccabili può trovare indicazione la radioterapia *short course* pre-operatoria integrata nel programma terapeutico<sup>39,40</sup>.

## Bibliografia

1. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2029-43.
2. Marshall JR. Prevention of colorectal cancer: diet, chemoprevention and lifestyle. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37:73-82.
3. Freeman HJ. Colorectal cancer risk in Crohn disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14:1810-11.
4. Mellekjær L, Olsen JH, Frisch M, et al. Cancer in ulcerative colitis. *Int J Cancer* 1995; 60: 330-33.
5. Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer* 2002; 99: 260-66.
6. Ponz De Leon M, Benatti P, Rossi G et al. Epidemiology of tumors of the colon and rectum. Ed. Ufficio Attività Grafiche, Modena 2006.
7. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044-58.
8. Butterworth AS, Higgs JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006; 42: 216-27.
9. Osservatorio Nazionale Screening <http://www.osservatorionazionale screening.it/content/i-numeri-degli-screening>
10. AIOM, Linea Guida, Carcinoma del colon-retto, 2014, [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
11. Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-51.
12. Schmoll HJ, Taberero J, Maroun JA et al., Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus bolus 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) as adjuvant therapy for stage III colon cancer: Survival follow-up of study NO16968 (XELOXA). *ASCO GI* 2012, Abstract 388
13. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al: Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3117-25.
14. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al, Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*. 2004; 22:1209-14.
15. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al, Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
16. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al, Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-19.
17. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al, Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2011-9.
18. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:663 - 71.

19. Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al: Randomized, phase III study of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX-4) compared with FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:4697-75.
20. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al: Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30:2499-506.
21. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al: Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomized, double-blind, multicenter, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 499-508.
22. Sorich MJ, Wiese MD2, Rowland A, et al: Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol*. 2015 Jan;26(1):13-21.
23. Douillard J, Oliner KS, Siena S, et al: Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1023-34.
24. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al: FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 10: 165-75.
25. Lenz HJ, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al: FOLFIRI or mFOLFOX6, combined with BV or CET, are 1st-line treatments for MCRC. The optimal antibody combination is unknown. *Proc ESMO* 2014, Abstract 5010
26. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al: Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1609-18
27. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 3013-12.
28. Mayer RJ, Van Cutsem EV, Falcone F, et al: Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015; 372: 1909-19.
29. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, et al: Patients With Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: Is There a Possibility of Cure? *J Clin Oncol* 2009; 27:1829-35
30. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-40.
31. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al: Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFC0 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-5.
32. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-23.
33. Hofheinz R, Wenz FK, Post S, et al: Chemoradiotherapy with capecitabine versus 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicenter, non-inferiority, phase III trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 579-88.
34. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al: Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2. *J Clin Oncol* 2010; 28:1638-44.
35. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al: Primary Tumor Response to Preoperative Chemoradiation With or Without Oxaliplatin in Locally Advanced Rectal Cancer: Pathologic Results of the STAR-01 Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: 2773-80.
36. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al: Multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial R-04. *J Clin Oncol* 2014; 32:1927-34.
37. Rodel C, Liersch T, Becker H, et al: Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 679-87.
38. Schmoll HJ, Haustermans K, Price TJ, et al: Preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: first results of the PETACC-6 randomised phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 32: Abstract 3531.
39. Van Gjin W, Marijnen CAM, Ngeteged ID, et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicenter, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 575-82.
40. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al: Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer. *Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04*. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3827-33

## Stomaco

### Fattori di rischio

L'infezione da *Helicobacter pylori* (HP) rappresenta il principale fattore di rischio, soprattutto per i carcinomi di tipo intestinale dell'antro gastrico<sup>1</sup>. Concorrono, spesso con effetti interattivi, l'abitudine al fumo, la storia familiare e le abitudini alimentari: il basso consumo di verdura e frutta e l'alto consumo di carni rosse, di cibi conservati con sale, nitrati e affumicatura sono associati ad un aumento del rischio<sup>2</sup>. La gastrite cronica indotta da HP o da altre cause (compreso il reflusso biliare) induce condizioni di "stress ossidativo" con produzione di ossidi di azoto e calo della concentrazione dei fattori antiossidanti. In presenza di gastrite è inoltre innalzata l'attività proliferativa ghiandolare, che costituisce una condizione di rischio per lo sviluppo di displasia, fortemente stimolata anche dal rilascio di ioni ammonio attraverso la potente azione ureasica di HP.

La netta maggioranza dei carcinomi gastrici è costituita da forme sporadiche: solo l'1-3% dei casi è ascrivibile a forme di predisposizione ereditaria<sup>3</sup>. Queste includono la poliposi adenomatosa familiare (FAP), la sindrome di Lynch, la sindrome di Li-Fraumeni ed alcune forme della sindrome di Peutz Jeghers. Più recentemente è stata definita una forma di cancro gastrico ereditario diffuso (HDGC) caratterizzata dalla presenza di carcinoma di tipo istologico "diffuso" in consanguinei di I e II grado e dall'associazione, nelle donne, con il carcinoma mammario di tipo lobulare<sup>4</sup>.

### Incidenza

Quasi 14.000 nuovi casi di carcinoma gastrico sono attesi nel 2015, attualmente al quinto posto in ordine di incidenza tra gli uomini e al sesto tra le donne (5% di tutti i tumori nei maschi, 4% nelle femmine)<sup>Tabella 4</sup>. Questo ordine di frequenza è per la quasi totalità da attribuire all'incidenza in età avanzata (oltre i 70 anni)<sup>Tabella 11</sup>. Si tratta di una forma tumorale la cui frequenza è in calo da tempo in entrambi i sessi<sup>Tabella 21</sup>: -3,6 e -2,8% all'anno nell'ultimo periodo esaminato rispettivamente tra uomini e donne<sup>Figure 7a-b</sup>. La presenza in Italia di un'area geografica tradizionalmente ad alto rischio (Appennino tosco-romagnolo e marchigiano) e di abitudini dietetiche protettive al Sud condizionano le differenze territoriali osservate. Rispetto ad un'incidenza annuale al Nord di 21,9 casi/100.000 abitanti nei maschi e di 10,8 nelle femmine, il Centro presenta un aumento del 9% negli uomini e del 19% nelle donne, mentre il Sud fa registrare una riduzione del 28% tra gli uomini e 25% tra le donne<sup>Tabelle 22-23</sup>.

### Mortalità

Nel 2012 sono state osservate 10.000 morti per questa neoplasia (ISTAT) (delle quali il 58% nei maschi). Con il 6% tra i decessi per tumore sia nei maschi sia nelle femmine il carcinoma gastrico occupa il quinto posto<sup>Tabella 6</sup>, con una presenza più incisiva nell'età medio-avanzata<sup>Tabella 7</sup>.

Negli ultimi anni la tendenza del fenomeno appare in netta diminuzione (-3,5%/anno nei maschi, -3,3% nelle femmine) analogamente a quanto avvie-

ne per l'incidenza<sup>Tabella 21, Figure 7a-b</sup>. A livello nazionale i tassi più alti si osservano, coerentemente con i dati di incidenza, al Centro-Nord<sup>Tabella 24</sup>, mentre le Regioni meridionali appaiono nettamente più protette (-33% nei maschi, -25% nelle femmine rispetto al Nord)<sup>Tabella 25</sup>.

### Sopravvivenza

Nel periodo 2005-2007 la sopravvivenza per carcinoma gastrico si conferma bassa (34% a 5 anni nei maschi, 36% nelle femmine) e in modesto aumento rispetto ai periodi precedenti<sup>Tabella 13a-b</sup>. Analogamente a quanto accade anche in altre neoplasie aggressive, il rischio di esito infausto si concentra nel breve termine rispetto alla diagnosi. La probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni si modifica dopo la diagnosi, essendo per i sopravvissuti ad 1 e 5 anni rispettivamente 57% e 86% tra gli uomini e 58% e 89% tra le donne<sup>Tabella 14</sup>. Tra le diverse aree geografiche italiane non si osservano sostanziali differenze di sopravvivenza<sup>Tabella 26</sup>.

### Prevalenza

Quasi 73.000 persone (55% uomini) vivono in Italia con una diagnosi di carcinoma gastrico<sup>Figura 3</sup>, il 3% di tutti i soggetti con tumore. Il 19% di questa coorte si trova a meno di due anni dalla diagnosi, il 36% entro i 5 e il 43% oltre i 10 anni. Si tratta per lo più anche per questo tumore di pazienti oltre i 75 anni di età, tra i quali si osservano 630 persone ogni 100.000 residenti (il doppio rispetto ai 60-74enni, quasi 9 volte rispetto ai 45-59enni). Le differenze tra aree geografiche sono, anche in questo caso, sensibili e determinate *in primis* dalle differenze di incidenza tra il Centro-Nord (137 persone ogni 100.000 nel NO, 162 al Nord-Est, 180 al Centro) ed il Sud, con una proporzione di "sole" 70 persone/100.000, conseguenza principalmente di una minore incidenza della malattia.

### Diagnosi precoce

Nei Paesi occidentali, differentemente da quanto avviene in Giappone, lo screening del carcinoma gastrico non è proponibile sia per la relativa bassa incidenza della neoplasia, sia perché non esistono studi randomizzati in questi Paesi finalizzati a valutarne l'efficacia. Purtroppo i sintomi vaghi e aspecifici degli stadi iniziali rendono difficile una diagnosi precoce. Il controllo dell'infezione da HP e più corrette abitudini alimentari potrebbero contribuire a ridurre ulteriormente l'incidenza di questa neoplasia.

### Terapia

Il carcinoma dello stomaco è ancora oggi più frequentemente diagnosticato in stadio localmente avanzato/metastatico. Un'adeguata chirurgia e soprattutto un'adeguata linfadenectomia impatta fortemente sulla sopravvivenza globale<sup>5</sup>. La chirurgia con linfadenectomia D2 determina una riduzione delle recidive loco-regionali e della mortalità tumore-correlata rispetto alla D1 anche nei risultati a lungo termine del Dutch trial condotto su popolazione occidentale, e rappresenta oggi lo standard chirurgico<sup>6</sup>.

La chemioterapia adiuvante dopo chirurgia "curativa" rispetto alla sola chirurgia non ha dimostrato un vantaggio significativo nel migliorare la so-

pravvivenza globale negli studi clinici di fase III; un miglioramento assoluto del 4-6% è stato valutato nelle meta-analisi degli studi disponibili<sup>7</sup>.

Due recenti studi di fase III in popolazione asiatica dopo gastrectomia D2 hanno dimostrato rispetto alla sola chirurgia con la fluoropirimidina orale S1 un vantaggio in sopravvivenza globale a 5 anni del 10% e con il regime XELOX un vantaggio in sopravvivenza libera da malattia a 3 anni del 15% (CLASSIC Trial)<sup>8,9</sup>. Nella pratica clinica la chemioterapia adiuvante a base di composti del platino e fluoropirimidina è riservata alle neoplasie con linfonodi positivi dopo chirurgia. Discusso è il ruolo della chemio-radioterapia post-chirurgica.

Nello studio INT-116 la chemioterapia con 5-fluorouracile in combinazione con la radioterapia dopo chirurgia migliora la sopravvivenza globale rispetto alla sola chirurgia in pazienti però sottoposti ad una chirurgia non ottimale (in prevalenza D0 e D1)<sup>10</sup>. Uno studio di fase III in popolazione asiatica che ha confrontato dopo gastrectomia D2 un regime di chemioterapia con capecitabina/cisplatino verso capecitabina/cisplatino e radioterapia (ARTIST Trial) non ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza libera da malattia impiegando la combinazione con la radioterapia<sup>11</sup>. In considerazione dell'elevata percentuale di ricadute dopo chirurgia "curativa" e della bassa compliance ad un'adeguata chemioterapia adiuvante, è stata valutata nel carcinoma gastrico operabile l'efficacia della chemioterapia peri-operatoria (pre e post-chirurgica) rispetto alla sola chirurgia.

I due studi conclusi di fase III, il MAGIC<sup>12</sup> che utilizzava come chemioterapia il regime ECF e lo studio dell'FFCD<sup>13</sup> con il regime CDDP/5FU, hanno evidenziato entrambi un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza globale per il trattamento peri-operatorio. Nella malattia avanzata una metanalisi<sup>14</sup> ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza globale della chemioterapia rispetto alla migliore terapia di supporto (BSC) e della chemioterapia di combinazione rispetto alla monoterapia. Regimi di chemioterapia a due farmaci comprendenti composti del platino (cisplatino/oxaliplatino) e fluoropirimidine (5-fluorouracile/capecitabina) determinano una sopravvivenza mediana di 10-12 mesi. L'aggiunta a queste combinazioni di un terzo farmaco, l'epirubicina nel regime ECF e il docetaxel nel regime DCF, hanno presentato maggiore efficacia in studi randomizzati ma con un significativo aumento di tossicità. Migliore tollerabilità viene riscontrata per il regime a tre farmaci EOX (epirubicina, oxaliplatino e capecitabina)<sup>15</sup>.

L'iperespressione di HER-2 presente in circa il 20% dei carcinomi dello stomaco (più frequente nei tumori della giunzione esofago-gastrica e nel sottotipo intestinale) identifica un gruppo di pazienti sensibili al trattamento con l'anticorpo monoclonale anti-HER2 trastuzumab. Nello studio ToGa il trastuzumab in combinazione con cisplatino e capecitabina/5-fluorouracile ha prodotto un aumento di circa 2,7 mesi in sopravvivenza globale rispetto al solo cisplatino e fluoropirimidina<sup>16</sup>. Altri farmaci biologici sono stati valutati in combinazione con la chemioterapia a base di cisplatino e fluoropirimidina in studi di fase III. Studi in corso stanno valutando anche nel carcinoma gastrico avanzato, come già avvenuto per il carcinoma della mammella, farmaci anti-HER2 di seconda generazione, quali il pertuzumab ed il TDM-1. Gli anticorpi

monoclonali anti-EGFR, cetuximab e panitumumab, non hanno evidenziato un vantaggio in combinazione con la chemioterapia negli studi di fase III. Lo studio EXPAND, che ha confrontato il regime cisplatino/capecitabina in combinazione con cetuximab rispetto alla sola chemioterapia, non ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza libera da progressione con l'introduzione del cetuximab<sup>17</sup>. Il panitumumab in combinazione con il regime EOX nello studio REAL-3 ha dimostrato un effetto detrimentalmente sulla sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia<sup>18</sup>. Due anticorpi monoclonali anti-angiogenici, il bevacizumab anti-VEGF ed il ramucirumab anti-VEGFR-2, sono stati valutati in studi clinici di fase III. Il bevacizumab in combinazione con la chemioterapia non determina un aumento della sopravvivenza globale rispetto alla sola chemioterapia nello studio AVAGAST<sup>19</sup>.

Nello studio REGARD un farmaco anti-VEGFR2, il ramucirumab, confrontato con placebo ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza globale in pazienti già sottoposti ad una prima linea di chemioterapia<sup>20</sup>, e nello studio RAINBOW sempre in pazienti pretrattati la combinazione paclitaxel e ramucirumab ha mostrato un vantaggio in sopravvivenza di 2,3 mesi nei confronti della sola chemioterapia con paclitaxel<sup>21</sup>. Promettenti iniziali risultati dell'immunoterapia sono stati osservati nella malattia avanzata con anticorpi monoclonali anti-PD1 quale il pembrolizumab anche in pazienti in progressione dopo più linee di chemioterapia<sup>22</sup>.

## Bibliografia

- Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. Etiopathogenesis of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006; 95: 218-24.
- World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research, Washington D.C. 2007, pp.265-70.
- Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer – clinical management. *Best Pract Res Gastroenterol* 2006; 20: 735-43.
- Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36: 873-80.
- AIOM, Linea Guida, Carcinoma dello stomaco, 2014, [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
- Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439-49.
- The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer: A Meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:1729-37.
- Sasako M, Dakuramoto S, Katai H, et al: Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II-III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; Nov 20; 29 (33): 4387-93.
- Bang Y-I, Kim YW, Yang HK, et al: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 315-21.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al, Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001; 345: 725-30.
- Lee J, Lim DH, Kim S, et al: Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; 30: 268-73
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355:11-20.
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: a FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29:1715-21.
- Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al, Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-9.
- Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36-46.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemo-

- therapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687-97.
17. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised open-label phase II study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 490-99.
  18. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 4: 481-89.
  19. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011; 30: 3968-76.
  20. Fuchs CS, Tomaek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicenter, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 383: 31-39.
  21. Van Cutsem E, Cheul S, Bodosky G, et al. RAINBOW: a global, phase 3, randomized, double-blind trial of ramucirumab and paclitaxel (PTX) versus placebo and PTX in the treatment of metastatic gastric cancer or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy. *Proc ASCO GI* 2014; Abstract LBA 7
  22. Bang YJ, Chung HC, Shankaran V, et al. Relationship between PDL1 expression and clinical outcomes in patients with advanced gastric cancer treated with anti-PD-1 monoclonal antibody pembrolizumab (MK-3475) in KEYNOTE-012. *J Clin Oncol* 2015; 33, 15S, Abstract 4001

## Pancreas esocrino

### Fattori di rischio

Il fumo di sigaretta, anche passivo, è il fattore di rischio in assoluto più associato alla probabilità di sviluppare un carcinoma pancreatico: i fumatori presentano infatti un rischio di incidenza da doppio a triplo rispetto ai non fumatori ed è stata identificata una relazione dose-risposta e ben documentata la diminuzione del rischio in rapporto alla cessazione del fumo<sup>1,2</sup>. La proporzione di carcinoma pancreatico attribuibile al fumo è dell'ordine del 20-30% nei maschi e del 10% nelle femmine<sup>3</sup>.

Altri fattori di rischio sono chiamati in causa per la frazione dei tumori non spiegabili dalla diffusione del fumo e di altre modalità di assunzione del tabacco: fra questi i fattori dietetici. L'obesità, la ridotta attività fisica, l'alto consumo di grassi saturi e la scarsa assunzione di verdure e frutta fresca sono correlati ad un più alto rischio di contrarre la malattia<sup>4,5</sup>. È presente, anche se meno marcata, l'associazione con il consumo di alcol, mentre il rischio da consumo di caffè, proposto da alcuni studi del passato, non è stato in seguito confermato. Tra le patologie d'organo, la pancreatite cronica è considerata una condizione di rischio per questi tumori (fino a 10 volte e più rispetto alla popolazione generale), così come il diabete mellito (1,5-2 volte) e la pregressa gastrectomia (3-5 volte)<sup>6</sup>. Fino al 10% dei pazienti con tumori pancreatici evidenziano una storia familiare, che in alcuni casi è possibile spiegare nel contesto di sindromi note: la sindrome di Peutz Jeghers (rischio di oltre 100 volte)<sup>7</sup>, la "sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma" (20-30 volte)<sup>8</sup>, la mutazione germline del gene BRCA-2 (3-10 volte)<sup>9</sup>, la pancreatite ereditaria (10 volte)<sup>10</sup> e la sindrome di Lynch. Anche la presenza di varianti dei loci genomici dei gruppi sanguigni AB0 (in particolare nei gruppi non 0) hanno mostrato una maggiore tendenza a sviluppare tumori pancreatici.

## Incidenza

Nel 2015 sono attesi circa 12.500 nuovi casi, circa il 3% di tutti i tumori incidenti tra maschi e femmine. Nelle donne oltre i 70 anni il carcinoma pancreatico è compreso tra i cinque tumori più frequenti (quinto posto, 6% dei casi)<sup>Tabella 11</sup>. L'andamento temporale dell'incidenza di questa neoplasia, al netto delle variazioni di età nella popolazione, è in crescita tra gli uomini<sup>Tabella 21, Figure 10a-b</sup>. Netto anche per questa malattia il gradiente Nord-Sud: rispetto all'Italia settentrionale il Centro mostra livelli di incidenza pari a -14% nei maschi e a -17% nelle femmine, il Sud pari a -21% e -24% rispettivamente<sup>Tabelle 22-23</sup>.

## Mortalità

Il carcinoma pancreatico, con il 6% dei decessi, entra tra le prime 5 cause di morte per tumore (è al quarto posto nel sesso femminile)<sup>Tabella 6</sup>. Nelle età centrali della vita occupa il quarto posto tra i maschi (6%) e il quinto tra le femmine (7%; in queste ultime anche nelle età più avanzate)<sup>Tabella 7</sup>. L'andamento nel tempo fa osservare una lieve, ma costante e statisticamente significativa tendenza all'incremento negli ultimi anni (+0,9%) nelle donne<sup>Tabella 21, Figure 10a-b</sup>. Le Regioni del Nord mostrano livelli superiori di mortalità (13,8 casi x 100.000 abitanti/anno negli uomini, 10,0 nelle donne) nei confronti del Centro Italia (-26% in entrambi i sessi) e del Meridione (-26% e -28%)<sup>Tabelle 24-25</sup>.

## Sopravvivenza

Si tratta com'è noto di una delle neoplasie a prognosi più sfavorevole: solo il 7% degli uomini e il 9% delle donne risultano vivi a 5 anni, senza sensibili scostamenti di prognosi negli ultimi 20 anni<sup>Tabella 13a-b</sup>. Anche per questa sede la rapidità dell'evoluzione della malattia colloca la grande maggioranza degli esiti negativi entro i primi mesi dalla diagnosi. Conseguentemente la speranza di vita nei sopravvissuti si allunga sensibilmente man mano che la data di diagnosi si allontana nel tempo: la probabilità di sopravvivere ulteriori 5 anni passa infatti al 24% per i pazienti vivi a un anno dalla diagnosi e all'81% a 5 anni dalla diagnosi tra gli uomini, al 23% e 76% tra le donne<sup>Tabella 14</sup>. Non si osservano differenze significative tra le diverse aree geografiche nazionali<sup>Tabella 26</sup>.

## Prevalenza

Il relativamente ristretto numero di persone affette da questa patologia (14.695, pari a meno dell'1% di tutti i pazienti oncologici, il 45% tra i maschi), è direttamente collegabile all'aggressività e alla conseguente breve sopravvivenza di questo tipo di tumore<sup>Figura 3</sup>. Il 58% dei pazienti si trova infatti entro i due anni dalla diagnosi e solo il 26% oltre i 5 anni. Oltre i 75 anni di età sono complessivamente 69/100.000 abitanti le persone affette da questa patologia (52 entro i 60-74 e 18 tra i 45 e i 59 anni). Presente un gradiente Nord-Sud: 24 ogni 100.000 le persone al NO e al NE, 20 al Centro e 14 al Sud.

## Diagnosi precoce

Ad oggi non esistono metodi per la diagnosi precoce del carcinoma del pancreas. La malattia è di solito per lungo tempo asintomatica; solamente il 7% dei casi è diagnosticato in stadio iniziale.



## Terapia

Meno del 20% dei pazienti è candidabile per una chirurgia con intento “curativo”, con una sopravvivenza a 5 anni intorno al 20%<sup>11</sup>. Nei pazienti sottoposti a chirurgia “curativa” la chemioterapia adiuvante con 5-fluorouracile/acido folinico (ESPAC-1 Study)<sup>12</sup> o gemcitabina (CONKO-1 Study)<sup>13</sup> 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 (ESPAC-3 Study)<sup>14</sup>.

L'efficacia della radio-chemioterapia post-operatoria appare limitata ai pazienti con chirurgia non radicale (R1)<sup>12</sup>. Nella malattia metastatica il farmaco di riferimento rimane la gemcitabina, con una sopravvivenza mediana di circa 6 mesi. I regimi di combinazione cisplatino/gemcitabina o gemcitabina/oxaliplatino non hanno dimostrato in studi randomizzati un vantaggio in sopravvivenza globale rispetto alla sola gemcitabina.

Di recente in uno studio di fase III della FFCD<sup>15</sup> il regime di combinazione a tre farmaci con 5-fluorouracile/acido folinico, oxaliplatino e irinotecan (FOLFIRINOX) ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo sia in risposte obiettive, che in sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale rispetto alla gemcitabina, e questo regime può diventare un'opzione anche per il trattamento neoadiuvante in pazienti con buon performance status. Nello studio di fase III MPACT l'associazione di nab-paclitaxel e gemcitabina confrontata con la sola gemcitabina ha dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza globale di 2,1 mesi<sup>16</sup>.

L'introduzione di farmaci biologici nella malattia avanzata non ha determinato sostanziali vantaggi negli studi clinici di fase III. L'erlotinib in combinazione con la gemcitabina ha prodotto un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza globale ma clinicamente irrilevante rispetto alla sola gemcitabina<sup>17</sup>. Nei successivi studi di fase III che hanno valutato la combinazione di gemcitabina con farmaci biologici (cetuximab, bevacizumab, aflibercept, axitinib, sorafenib, masitinib) rispetto alla sola gemcitabina non è stato evidenziato alcun vantaggio in sopravvivenza con l'introduzione del farmaco biologico<sup>18-20</sup>.

## Bibliografia

1. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 535-45.
2. Vrieling A, Bueno-de Mesquita HB, Boshuizen HC et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010; 126:2394-403.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs in the evaluation of the carcinogenic risks to humans Vol. 83: Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC, Lyon, France 2004.
4. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research (eds). Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Second Expert Report. AICR, Washington DC, 2007.
5. Arslan AA, HelzlsouerKJ, Kooperberg C, et al., Anthropometric measures, body mass index and pancreatic cancer: a pooled analysis from the Pancreatic Cancer Cohort Consortium (PanScan). *Arch Intern Med* 2010; 170: 791-802.
6. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (eds). WHO classification of tumours of the digestive system (4<sup>th</sup> edition). WHO-IARC, Lyon 2010.
7. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodmann SN, Petersen GM, Booker SV et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447-53.

8. Lynch HT, Fusaro RM. Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome. *Pancreas* 1991; 6: 127-31.
9. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risk for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 22: 735-42.
10. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Dimagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 442-6.
11. AIOM, Linea Guida, Carcinoma del pancreas esocrino, 2014, [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
12. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200-1210.
13. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267-77.
14. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al: Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1073-81.
15. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25.
16. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. Updated survival from a randomized phase III trial (MPACT) of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Proc ASCO GI* 2014, Abstract 178.
17. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-66
18. Philip PA, Benedetti J, Corles CL, et al: Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Trial S0205. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3605-10.
19. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al: Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010; 28: 3617-22
20. Kindler HL, Ioka T, Richel Dj, et al: Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomized phase III study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 356-62.

## Fegato

### Fattori di rischio

Oltre il 70% dei casi di tumori primitivi del fegato sono riconducibili a fattori di rischio noti, *in primis* collegati alla prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) che disegna con notevole precisione anche le differenze territoriali di incidenza in ambito nazionale, con un gradiente Sud-Nord atipico rispetto alla maggior parte delle neoplasie<sup>1,2</sup>. Anche l'infezione da virus dell'epatite B (HBV) è correlata all'insorgenza della malattia: in ambito nazionale il suo ruolo è prevedibilmente destinato a calare in conseguenza delle campagne di vaccinazione nei nati dal 1978 in poi. Nelle aree del Nord Italia circa un terzo dei tumori del fegato sono peraltro attribuibili all'abuso di bevande alcoliche. Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati (specie in Asia orientale e nell'Africa sub-sahariana) dalle aflatossine assunte con l'alimentazione, specialmente in caso di coinfezione da HBV<sup>3</sup>, dall'emocromatosi, dal deficit di  $\alpha$ -1-antitripsina, dall'obesità (specie se complicata da presenza di diabete) e dalla steatoepatite non alcolica, anche in assenza di infezione virale<sup>4</sup>. Anche il tabacco è stato recentemente riconosciuto tra i fattori di rischio<sup>5</sup>.

### Incidenza

Sono 12.300 i nuovi casi attesi nel 2015, il 3% di tutti i nuovi casi di tumore con un rapporto di circa 2:1 tra maschi e femmine. L'andamento nel tempo

dell'incidenza del carcinoma epatocellulare appare in riduzione significativa tra gli uomini dalla metà degli anni '90, al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione<sup>Tabella 21, Figure 9a-b</sup>. Come premesso e contrariamente alla maggior parte delle neoplasie, questo tumore presenta un'insorgenza leggermente superiore al Sud, che, rispetto al Nord, ha valori pari ad un +32% nelle femmine. Il Centro si caratterizza per un'incidenza più bassa rispetto al Nord (-31% negli uomini e -18% tra le donne)<sup>Tabelle 22-23</sup>.

### Mortalità

Nel 2012 in Italia si sono verificati 10.116 decessi per tumore del fegato (ISTAT). Rientra tra le prime 5 cause di morte per tumore solo nei maschi (7%)<sup>Tabella 6</sup>, tra i quali risulta al terzo posto (8%) nella fascia di età 50-69 anni<sup>Tabella 7</sup>. La mortalità è stabile<sup>Tabella 21, Figure 9a-b</sup>. In controtendenza rispetto al gradiente Nord-Sud di molte neoplasie, e analogamente all'incidenza, anche la mortalità per epatocarcinoma risulta elevata al Sud (17,3 decessi x 100.000 abitanti/anno nei maschi, 7,6 nelle femmine)<sup>Tabelle 24-25</sup>.

### Sopravvivenza

Il 17% dei maschi e il 16% delle femmine che hanno contratto queste neoplasie risultano ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi (periodo 2005-2007). Rispetto ai quinquenni precedenti la speranza di vita appare solo lievemente migliorata<sup>Tabelle 13a-b</sup>. La probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni aumenta progressivamente nei pazienti vivi a 1 e 5 anni (31% e 55% tra gli uomini e 27% e 45% tra le donne)<sup>Tabella 14</sup>. Come in altre neoplasie a prognosi severa, non si osservano significative differenze in ambito nazionale<sup>Tabella 26</sup>.

### Prevalenza

In Italia risiedono 27.745 persone con pregressa diagnosi di carcinoma epatico, l'1% di tutti i pazienti con tumore, con un rapporto tra maschi e femmine di 2,2:1<sup>Figura 3</sup>. Anche per questi tumori, caratterizzati da una prognosi generalmente sfavorevole, la maggior parte delle persone si trova temporalmente in prossimità della diagnosi (il 45% entro i 2 anni, il 76% entro i 5 anni). Tra gli ultrasettantacinquenni la proporzione di persone con tumore è del 25% superiore ai 60-74enni (147/100.000 vs 106) e oltre il quintuplo rispetto ai 45-59enni. Si osserva, come in altre neoplasie, un gradiente di distribuzione fra le diverse aree del Paese: 49 e 45/100.000 sono le proporzioni osservate rispettivamente nel NO e nel NE, 29 al centro e 37 al Sud.

### Diagnosi precoce

Non è provato che programmi di screening per l'epatocarcinoma migliorino la sopravvivenza. Nella pratica clinica è diffuso lo screening di pazienti ad alto rischio (infezione cronica da HBV o HCV, epatopatia alcolica) con ecografia e/o dosaggio dell'alfa-fetoproteina. Al momento la riduzione della mortalità è correlata alle misure di controllo dell'infezione virale, attraverso l'impiego del vaccino per l'HBV e le misure preventive per l'HCV, che comprendono lo screening del sangue e degli emoderivati, degli organi e tessuti donati, e le misure di controllo durante tutte le procedure mediche, chirurgiche e odontoiatriche.

## Terapia

La strategia di trattamento per l'epatocarcinoma è in rapporto con la diffusione della malattia e lo stato di funzionalità epatica. Differenti classificazioni in stadi hanno considerato vari parametri e score<sup>6</sup>. La Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Classification ha correlato gli stadi di malattia con la modalità di trattamento<sup>7</sup>. Nello stadio iniziale i pazienti con sufficiente parenchima epatico funzionante possono essere sottoposti a resezione chirurgica e meno spesso a trapianto di fegato. Negli stadi intermedi sono indicati trattamenti ablativi locali con radiofrequenza e di chemioembolizzazione attraverso catetere arterioso (TACE). Negli stadi avanzati di malattia i pazienti con buona funzionalità epatica (Child A) possono essere sottoposti a terapia con sorafenib, un inibitore multichinasico, che nello studio di fase III SHARP confrontato con placebo ha determinato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza globale<sup>8</sup>. I risultati favorevoli dello studio SHARP sono stati confermati in uno studio anche su popolazione asiatica (ASIA-PACIFIC Trial). Di recente il tivantinib, un selettivo inibitore di c-Met, confrontato con placebo in uno studio di fase II randomizzato in pazienti già sottoposti ad una precedente terapia sistemica, ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia nei pazienti con tumore c-Met+<sup>9</sup>. Il brivanib, un inibitore multitarget delle tirosinchinasi, confrontato in uno studio di fase III con il sorafenib in pazienti con malattia in stadio avanzato non ha evidenziato alcun vantaggio in sopravvivenza<sup>10</sup>. Nessun vantaggio in sopravvivenza è stato riscontrato anche nel confronto del brivanib verso placebo in pazienti pretrattati o con scarsa tolleranza al sorafenib<sup>11</sup>. La chemioterapia sistemica nell'epatocarcinoma presenta scarsa efficacia. Nei pazienti in progressione dopo sorafenib nessun vantaggio è stato evidenziato negli studi clinici che hanno valutato farmaci anti-angiogenici quali axitinib e ramucirumab. Promettenti iniziali risultati dell'immunoterapia sono stati osservati con anticorpi monoclonali anti-PD1 quale il nivolumab nella malattia avanzata in pazienti che non tolleravano o in progressione dopo sorafenib<sup>12</sup>. Tra gli antitumorali la doxorubicina rappresenta il farmaco maggiormente attivo. Un recente studio di fase III in popolazione asiatica ha dimostrato un vantaggio in risposte obiettive e tempo alla progressione con la combinazione 5-fluorouracile/acido folinico e oxaliplatino (FOLFOX) nei confronti della doxorubicina<sup>13</sup>.

## Bibliografia

1. Fusco M, Girardi E, Piselli P, et al. Epidemiology of viral hepatitis infections in an area of southern Italy with higher incidence rates of liver cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44: 847-53.
2. Dal Maso L, Lise M, Zambon P, et al. Incidence of primary liver cancer in Italy between 1988 and 2002: an age-period-cohort analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44: 285-92.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Vol. 82. Some traditional herbal medicines, some mycotoxins, naphthalene and styrene. IARC, Lyon France 2002.
4. Polesel J, Zucchetto A, Montella M, et al. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2009; 20: 353-7.
5. International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans Vol. 83. Tobacco, smoke and involuntary smoking. IARC, Lyon France 2004.
6. Huitzil-Melendez FD, Capanu M, O'Reilly EM, et al. Advanced Hepatocellular Carcinoma: Which Staging Systems Best Predict Prognosis? *J Clin Oncol* 2010; 28: 2889-95.
7. Llovet JM, Brù C, Bruix J: Prognosis of hepatocellular

- carcinoma: The BCLC staging classification. *Sem Liv Dis* 1999; 19:329-338.
8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-390.
  9. Santoro A, Rimassa L, Borbath I, et al: Tivantinib for second-line treatment of advanced hepatocellular carcinoma: a randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 55-63.
  10. Johnson PJ, Qin S, Park JW, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase II BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3517-24.
  11. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3509-16.
  12. El Khouneiry AB, Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2015; 33, 15S, Abstract LBA101
  13. Qin S, Bai Y, Ye S, et al: Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian patients. *J Clin Oncol* 2010; 28, 15S, Abstract 4008

## Ovaio

### Fattori di rischio

Il cancro ovarico rappresenta circa il 30% di tutti i tumori maligni dell'apparato genitale femminile e occupa il decimo posto tra tutti i tumori nelle donne, con il 3% di tutti i casi. Le forme epiteliali hanno un'incidenza del 60% e rappresentano il 30% dei carcinomi del tratto genitale femminile. I tumori germinali dell'ovaio sono diagnosticati per il 40-60% in età inferiore a 20 anni, al contrario quelli epiteliali colpiscono sia le donne in età riproduttiva che in età avanzata.

Le evidenze scientifiche identificano tre categorie di fattori di rischio: ormonali, ambientali e familiari. I principali fattori di rischio delle *forme epitelio-stromali di superficie* sono legati all'assetto ormonale e in particolare all'ovulazione: un aumento del rischio è stato registrato infatti, nel recente passato, nelle donne in menopausa trattate con terapia ormonale sostitutiva (estrogenica) per almeno 10 anni<sup>1</sup>. Per contro, l'alto numero di gravidanze a termine e l'uso di contraccettivi orali costituiscono un fattore protettivo<sup>2,3</sup>. Pur in presenza di queste associazioni, non sono al momento disponibili elementi in grado di collegare direttamente i suddetti fattori di rischio con il processo di cancerogenesi.

La maggior parte dei tumori ovarici epiteliali è sporadica, tuttavia nel 5-10% si riscontra un pattern familiare o ereditario. I fattori di rischio biomolecolari riguardano le mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2. Il gene BRCA1 risulta mutato nel 5% delle pazienti con insorgenza del cancro entro i 70 anni e complessivamente intorno a tale età la mutazione congiunta di BRCA1 e BRCA2 è associata con un rischio del 20-60%<sup>4,6</sup> ed è appannaggio delle forme sierose. Le forme sierose a basso grado appaiono più spesso correlate a mutazioni dei geni KRAS e BRAF, mentre le lesioni sierose ad alto grado sono spesso associate a mutazione di p53 e a mutazioni di BRCA1 e BRCA2<sup>7</sup>.

Per quanto riguarda *i tumori stromali dei cordoni sessuali* è segnalata in letteratura un'associazione con infertilità e assunzione di agenti inducenti l'ovulazione per i tumori a cellule della granulosa<sup>8,9</sup> e un'associazione tra la sindrome

di Peutz-Jaegers e alcune varianti di tumori a cellule di Sertoli. In altre forme, peraltro generalmente ad incerto comportamento, sono stati evidenziati possibili rapporti eziologici tra il gonadoblastoma e le anomalie degli organi sessuali secondari, generalmente associati a presenza di cromosoma Y<sup>10</sup>. Significativa è anche l'associazione fra carcinoma ovarico e tumore mammario per la presenza di loci comuni di suscettibilità genetica. È stata descritta un'associazione con l'esposizione ad asbesto e talco, con l'abuso di alcol, obesità e una dieta ricca di grassi<sup>11</sup>. Fumo e caffeina non sembrano invece avere evidenti relazioni.

### **Incidenza**

Sono circa 4.800 le diagnosi attese in Italia nel 2015, circa il 3% del totale dei tumori diagnosticati tra le donne. Si stima che nel corso della vita 1 donna ogni 76 sviluppi un carcinoma ovarico<sup>Tabella 2</sup>. L'incidenza del tumore dell'ovaio mostra una discreta riduzione (-1,7%/anno), al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione<sup>Tabella 16, Figura 20</sup>. L'incidenza di questo tumore non presenta un gradiente Nord-Sud: rispettivamente sono diagnosticati al Nord 11,6, al Centro 10,4 e nel Meridione 11,4 casi ogni 100.000 donne/anno<sup>Tabella 16-17</sup>.

### **Mortalità**

Il carcinoma ovarico rientra tra le prime 5 cause di morte per tumore tra le donne in età inferiore a 50 anni (quarto posto, 6% del totale dei decessi oncologici) e tra le donne con 50-69 anni d'età (quarto posto, 7% del totale dei decessi)<sup>Tabella 6</sup>. La mortalità presenta un decremento nel tempo (-1,5%/anno)<sup>Tabella 16, Figura 20</sup>. Per la mortalità questo tumore presenta un moderato gradiente Nord-Sud: rispettivamente si osservano al Nord 7,4, al Centro 6,4 e nel Meridione 6,1 decessi ogni 100.000 donne/anno<sup>Tabella 19-20</sup>.

### **Sopravvivenza**

L'aggressività e la diagnosi spesso tardiva di questi tumori condizionano la prognosi: il 37% delle donne che hanno contratto un tumore dell'ovaio nella seconda metà degli anni Duemila risultano ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi. Rispetto al decennio precedente la speranza di vita appare modestamente migliorata (+4-5%)<sup>Tabella 13b</sup>. Trattandosi di quadri clinici ad esito spesso infausto nel breve periodo non sorprende come, allontanandosi dal momento della diagnosi, la probabilità di sopravvivere a 5 anni incrementi notevolmente nel medio-lungo periodo (50% dopo 1 anno, 80% dopo 5 anni)<sup>Tabella 14</sup>. Non si evidenziano peraltro gradienti prognostici di tipo geografico: solo tra Centro Italia (41% a 5 anni) e Sud (35%) si riscontrano differenze al limite della significatività statistica<sup>Tabella 21</sup>.

### **Prevalenza**

In Italia risiedono 42.580 donne con pregressa diagnosi di tumore dell'ovaio, il 2% di tutte le pazienti con tumore<sup>Figura 7</sup>. Oltre il 60% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 60-74 anni (326/100.000). Si osservano valori simili nel Centro-Nord (164, 151 e 141/100.000 sono le proporzioni osservate

rispettivamente nel NO, nel NE e nel Centro) mentre sono inferiori quelli del Meridione (116/100.000)<sup>Tabella 22</sup>. Analogamente a quanto osservato per incidenza, mortalità e sopravvivenza, anche la prevalenza mostra una sostanziale stabilità nel tempo<sup>Tabella 15</sup>. L'ovaio si trova attualmente al nono posto tra le sedi anatomiche in ordine di prevalenza nel sesso femminile<sup>Figura 7</sup>.

### Diagnosi precoce

A causa della sintomatologia aspecifica e tardiva, circa il 75-80% delle pazienti presenta al momento della diagnosi una malattia in fase avanzata (III-IV stadio); ben più raro (10%) è il riscontro iniziale di una neoplasia limitata agli annessi (stadio I), il più delle volte scoperta occasionalmente durante i controlli ginecologici routinari. Nel restante 10% dei casi la diagnosi viene effettuata quando la malattia è ancora circoscritta alla pelvi.

L'esordio clinico è rappresentato spesso da sintomi riconducibili alla presenza di malattia avanzata come una massa addominale o ascite (quest'ultima legata sovente a carcinosi peritoneale, che configura una neoplasia in III stadio). Attualmente non sono riconosciute attività efficaci nella diagnosi precoce.

Un'obiettività addominale che rivela la presenza di ascite e/o di massa annessiale può rappresentare il primo segno di malattia. Per giungere alla diagnosi clinica si rendono necessarie ulteriori indagini quali: ecografia trans-vaginale e il dosaggio dei marcatori sierici, dei quali il più accreditato è il CA125. La valutazione dell'estensione della neoplasia al peritoneo o a distanza può essere ottenuta dall'esecuzione di indagini quali la TC.

La laparoscopia può essere richiesta nella stadiazione prechirurgica per identificare le pazienti con più elevata probabilità di trarre vantaggio da un trattamento medico preoperatorio.

### Terapia

Il sistema classificativo standard dei tumori epiteliali ovarici fa capo alla *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO), con stadiazione patologica che contempla una chirurgia primaria effettuata secondo tempi ben scanditi dalle linee guida redatte dal Gynaecologic Group dell'EORTC. L'intervento chirurgico è, di conseguenza, parte integrante della diagnosi oltre che di una corretta stadiazione. La metodica laparotomica è preferita, in quanto consente una valutazione diretta ed ampia della cavità addomino-pelvica, per contro, la tecnica laparoscopica trova indicazione nella ristadiazione chirurgica della diagnosi incidentale di carcinoma ovarico (in assenza di compromissione degli organi peritoneali) e nella valutazione preoperatoria della malattia avanzata.

Nelle pazienti affette da tumore ovarico in stadio iniziale (*early ovarian cancer*), con malattia confinata alla pelvi (FIGO I-IIa), una chirurgia radicale è curativa nel 70% dei casi. L'intervento chirurgico in questi stadi prevede l'istero-annessiectomia bilaterale, l'omentectomia infracolica, washing e biopsie peritoneali oltre all'esplorazione del retro-peritoneo e dell'area pelvica e para-aortica. In casi selezionati (paziente in pre-menopausa con desiderio di prole) è possibile prendere in considerazione un trattamento chirurgico conservativo (conservazione di utero ed annesso controlaterale) per preser-

vare la capacità riproduttiva. Nonostante la radicalità chirurgica, persiste in questi stadi un 30% di rischio di recidiva che rende necessario un trattamento chemioterapico adiuvante.

Al fine di selezionare le pazienti che possano realmente beneficiare della terapia medica, questo *subset* clinico è attualmente suddiviso in tre differenti categorie di rischio (alto-intermedio-basso) grazie all'identificazione di fattori prognostici indipendenti quali: il grado di differenziazione, lo stadio FIGO, il sottostadio (in caso di rottura preoperatoria della capsula ovarica), l'età, il sottotipo istologico (prognosi peggiore nell'indifferenziato o a cellule chiare) e la presenza di ascite<sup>12</sup>.

Nelle pazienti a basso rischio (stadio FIGO Ia e Ib con malattia ben differenziata ed istotipo non a cellule chiare) la chirurgia è risolutiva nel 95% dei casi e non vi è evidenza di vantaggio di una successiva chemioterapia adiuvante. Pazienti con tumore a rischio intermedio (stadio FIGO Ia-Ib, moderatamente differenziato) e alto (stadio FIGO Ic-II scarsamente differenziato o a cellule chiare) si associano ad un tasso di recidiva del 25-40% e sono candidate a trattamento chemioterapico adiuvante. Lo standard prevede, ad oggi, l'utilizzo del carboplatino *single agent* per 4-6 cicli o la combinazione carboplatino/paclitaxel per 3-6 cicli.

Nel carcinoma ovarico in fase avanzata (stadio III e IV sec. FIGO) la chirurgia ha il compito di asportare tutta la neoplasia visibile (chirurgia citoriduttiva o di *debulking*), oltre a valutarne l'estensione, poiché la presenza di residuo tumorale post-chirurgico è considerata un fattore prognostico indipendente e strettamente correlato alla sopravvivenza. Pazienti sottoposte a citoriduzione ottimale (con assenza di residuo tumorale macroscopico), infatti, presentano una netta riduzione del rischio di recidiva.

Negli stadi avanzati inoperabili *d'emblée* è possibile prendere in considerazione dopo chemioterapia neoadiuvante (3 cicli) una chirurgia di seconda istanza (chirurgia d'intervallo), strategia terapeutica che non ha dimostrato sostanziali differenze rispetto all'approccio standard (chirurgia seguita da chemioterapia) in termini di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale<sup>13</sup>.

Al momento, lo schema di riferimento nel trattamento adiuvante o di prima linea del carcinoma ovarico è costituito dalla combinazione di carboplatino (AUC5) e paclitaxel<sup>14</sup> sebbene tale schema sia auspicabilmente da superare alla luce dei deludenti risultati dei follow up a lungo termine degli studi registrativi che hanno mostrato tassi di recidive del 70-80% entro i primi 2 anni. Dalla necessità di migliorare questi insoddisfacenti risultati sono emersi nuovi studi formulati per valutare alternative al regime tradizionale. Le strategie adottate sono state differenti, tra queste l'aggiunta di un terzo farmaco (studio GOG 182-ICON5<sup>14</sup>, sostanzialmente negativo), l'utilizzo di nuove doppiette (studio MITO2 con equiefficacia della schedula carboplatino/doxorubicina liposomiale peghilata rispetto allo standard), la modifica del *timing* del trattamento (studio del *Japanese Gynecologic Oncology Group* con carboplatino/paclitaxel settimanale meglio tollerato ed associato a vantaggio di circa un anno in sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale a 3 anni rispetto alla schedula



trisettimanale)<sup>15</sup> o della modalità di somministrazione con l'impiego della chemioterapia intraperitoneale (studio GOG 172 ha valutato l'utilizzo del cisplatino i.p. con un vantaggio rispetto allo standard di oltre un anno in sopravvivenza globale, che ha indotto l'NCI nel 2005 a raccomandarne l'utilizzo nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione ottimale. Tuttavia a causa della notevole tossicità correlata, tale approccio terapeutico è lungi da rientrare nella pratica clinica corrente).

Negli ultimi 10 anni nessuno studio ha realmente mostrato modalità terapeutiche superiori allo schema standard per quanto attiene alla chemioterapia, mentre recenti risultati di studi clinici hanno mostrato il ruolo dei farmaci anti-angiogenici. Il bevacizumab (anticorpo monoclonale ricombinante che lega con elevata affinità il VEGFA neutralizzandolo) ha dimostrato elevata attività già in studi di fase I e II in monoterapia nella recidiva di carcinoma ovarico con tassi di risposta del 20%.

Due studi randomizzati di fase III (GOG 218<sup>16</sup> e ICON7<sup>17</sup>) hanno recentemente dimostrato che l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con carboplatino/taxolo, sia in combinazione che con un mantenimento di 12-15 mesi, determina un prolungamento della PFS nel trattamento di prima linea di donne affette da carcinoma ovarico sottoposte a *debulking*, oltre che in OS, in particolare negli stadi avanzati a prognosi sfavorevole (IIIb-c con residuo <1cm e IV sec. FIGO). Tali risultati hanno condotto l'EMA al termine del 2011 e l'AIFA nel 2013 ad autorizzare l'impiego del bevacizumab nel trattamento di prima linea del carcinoma ovarico delle pazienti in stadio FIGO IIIb-c e IV in combinazione con carboplatino/paclitaxel e come mantenimento in monoterapia, per circa 15 mesi complessivi.

Il 70-80% delle pazienti affette da neoplasia ovarica in stadio avanzato presenta recidiva di malattia entro i primi 2 anni dal termine del trattamento. Una problematica di grande attualità risiede nella tempistica del ritrattamento della paziente recidivata. Ad oggi, si ritiene che la sola recidiva biochimica (incremento del CA125) non richieda chemioterapia immediata<sup>18</sup>. Il follow up radiologico viene invece ritenuto utile per la selezione delle pazienti recidivate che possono giovare della chirurgia. Nel ritrattamento di pazienti affette da recidiva di tumore ovarico difficilmente si assiste a risposte durature ed un trattamento curativo il più delle volte è impossibile. Nonostante ciò molte pazienti rispondono a una chemioterapia di seconda linea, ma meno di un terzo rimane responsivo in caso di ritrattamento successivo.

Una seconda linea chemioterapica deve mirare a prolungare la sopravvivenza, migliorare la qualità di vita, ritardare la comparsa di progressione sintomatica e valutare l'efficacia di nuovi farmaci potenzialmente attivi da includere in regimi di prima linea. L'istologia sierosa, le dimensioni tumorali, il numero di siti metastatici sono fattori predittivi indipendenti correlati alla risposta al ritrattamento.

La scelta terapeutica rimane subordinata all'intervallo intercorso tra la fine del trattamento con platino e la comparsa di recidiva (*Platinum free interval*, *PFI*). I tassi di risposta alla seconda linea sono compresi tra 24 e 35% in pazienti in progressione dopo prima linea con un PFI <12 mesi ed aumentano

notevolmente (52-62%) quando il PFI supera i 12 mesi. Nel setting della malattia platino-sensibile (PFI >12 mesi) la scelta terapeutica prevede il riutilizzo di un regime a base di platino (carboplatino/taxolo, carboplatino/gemcitabina, carboplatino/doxorubicina liposomiale peghilata). Il tasso di risposte al trattamento di seconda linea con platino aumenta con l'aumentare dell'intervallo libero da malattia (30-70% o più).

In questo setting EMA ha approvato l'impiego di bevacizumab in combinazione con carboplatino e gemcitabina. Nel sottogruppo di pazienti platino-sensibili una chirurgia citoriduttiva secondaria ha dimostrato di essere associata ad un miglioramento netto in termini di sopravvivenza globale in caso di radicalità chirurgica giudicabile utilizzando i criteri di ottima citoriducibilità emersi dallo studio multicentrico internazionale Desktop II<sup>19</sup>, coordinato dal gruppo tedesco AGO nel quale è stato validato un sistema prognostico in grado di predire la citoriducibilità completa nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico.

Il ruolo della chirurgia citoriduttiva secondaria nelle recidive da carcinoma ovarico è ancora oggetto di studi. Siamo in attesa dei risultati dello studio Desktop III che compara le due alternative di trattamento (chirurgia e CT di seconda linea). Le pazienti che recidivano entro 6-12 mesi dal termine della prima linea (parzialmente-sensibili) presentano una sopravvivenza mediana di circa un anno. I tassi di risposte ad un trattamento di seconda linea variano a seconda dell'utilizzo o meno di un regime a base di platino (33 vs 27% rispettivamente). Tra le combinazioni più attive in questo sottogruppo di pazienti quella di trabectedina/doxorubicina liposomiale peghilata (PLD), carboplatino/PLD, carboplatino/paclitaxel; carboplatino/gemcitabina. Al contrario, la prognosi delle pazienti affette da malattia platino-refrattaria/resistente risulta invariabilmente infausta. La sopravvivenza libera da progressione, nonostante l'impiego di nuovi farmaci, è di 3,6 mesi mentre la sopravvivenza globale è di 9,5 mesi. In questo *subset* di pazienti regimi di combinazione non hanno ottenuto alcun vantaggio risultando esclusivamente più tossici, rispetto ai singoli farmaci. Gli agenti che si sono dimostrati più attivi nel trattamento chemioterapico di seconda linea della recidiva del tumore ovarico platino-resistente/refrattario sono il topotecan, la doxorubicina liposomiale peghilata, l'etoposide, la gemcitabina, la trabectedina. Lo studio AURELIA ha dimostrato che l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia migliora la PFS. Questa indicazione, approvata in Europa, non è ancora oggetto di rimborsabilità in Italia.

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 sia in prima che in seconda linea con nuovi farmaci a bersaglio molecolare ottenendo importanti risultati, in particolare, nell'ambito dell'inibizione dei *pathways* correlati al VEGF e soprattutto agli inibitori dell'enzima PARP. Il primo farmaco PARP inibitore che ha dimostrato la sua efficacia è olaparib. Lo studio 19 ha dimostrato che pazienti con mutazione di BRCA1 o 2, a livello germinale o somatico, beneficiano dopo la chemioterapia a base di platino per la recidiva platino-sensibile di un mantenimento con olaparib fino a progressione<sup>21</sup>. Sulla base di questi

dati EMA ha approvato l'impiego di olaparib in questo setting sebbene non vi sia ancora la rimborsabilità da parte di AIFA. Numerose ricerche stanno oggi valutando altri farmaci PARP inibitori in pazienti mutate e in pazienti che presentano deficit dei meccanismi di ricombinazione omologa. La valutazione del deficit dei processi di ricombinazione omologa, effettuato sul campione tumorale, potrebbe ampliare la proporzione di pazienti che possono beneficiare dei PARP inibitori.

Risultati emergenti da studi di fase II suggeriscono il notevole potenziale terapeutico di altri agenti a bersaglio molecolare. Tra questi, il vargatef (BIBF 1120), l'erlotinib<sup>22</sup>, il pazopanib<sup>23</sup>, il cediranib<sup>24</sup> ed altri inibitori dell'enzima PARP; tali studi saranno disponibili nei prossimi anni e contribuiranno a modificare l'approccio terapeutico rendendo i trattamenti sempre più *tailored*.

## Bibliografia

1. International Agency for Research on Cancer. IARC Monograph on evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 72: Hormonal contraception and post menopausal hormonal therapy. IARC Press, Lyon 1999.
2. Royar J, Becher H, Chang-Claude J. Low-dose oral contraceptives: protective effect on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 95: 370-74
3. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371:303-14.
4. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon 2003.
5. Narod SA, Boyd J. Current understanding of the epidemiology and clinical implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for ovarian cancer. *Curr Opin Obstetr Gynecol* 2002; 14: 19-26.
6. Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, Fan I, Bradley L, Shaw PA, Narod SA. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 121:353-57.
7. Shih leM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164: 1511-18.
8. Willemsen W, Kruiwagen R, Bastiaans B, Hanselaar T, Rolland R. Ovarian stimulation and granulosa-cell tumour. *Lancet* 1993; 341:986-88.
9. Rossing MA, Daing JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med*. 1994;331:771-76.
10. Scully RE, Sobin LH (eds.). World Health Organization: histological typing of ovarian tumours. 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin 1999.
11. Calle EE, Rodriguez C, Walker-ThurmondK, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-38.
12. Vergote J, De Brabanter, Fyles A et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176-82.
13. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-125914. Harter P, Sehouli J,
14. Bookman MA, Greer BE, Ozols RF. Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel vs. cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG 182-ICON5. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 735-40.
15. Katsumata N1, Yasuda M, Isonishi S, et al. Long-term results of dose-dense paclitaxel and carboplatin versus conventional paclitaxel and carboplatin for treatment of advanced epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer (JGOG 3016): a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Oncol*. 2013 Sep;14(10):1020-6.
16. Burger R.A., Brady M.F., Rhee J. Independent radiologic review of GOG 218 a phase III trial of Bevacizumab (BEV) in the primay treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal (PPC) or Fallopian tube cancer *J Clin. Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 5023) ASCO 2011.
17. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2484-96.
18. Rustin GJ, Van der Burg ME A randomized trial in ovarian cancer of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s.
19. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group,

- NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21: 289-95.
20. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014 May 1;32(13):1302-8.
  21. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2012 Apr 12;366(15):1382-92.
  22. Hirte H, Oza A, Swenerton K, Ellard SL, et al. A phase II study of erlotinib (OSI-774) given in combination with carboplatin in patients with recurrent epithelial ovarian cancer (NCIC CTG IND.149). *Gynecol Oncol* 2010; 118: 308-12.
  23. Pignata S., Lorusso D., Scambia G, et al Pazopanib plus weekly paclitaxel versus weekly paclitaxel alone for platinum-resistant or platinum-refractory advanced ovarian cancer (MITO 11): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 561-68.23.
  24. Affiliations Raja FA, Griffin CL, Qian W et al. Initial toxicity assessment of ICON6: a randomized trial of cediranib plus chemotherapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Br J Cancer* 2011; 105: 884-89.

## Rene

---

### Fattori di rischio

**Carcinomi del parenchima renale:** riguardano oltre l'85% dei tumori maligni del rene<sup>1</sup>. Al fumo di sigaretta sono attribuibili circa il 40% dei casi nei maschi.<sup>2</sup> L'esposizione occupazionale all'arsenico ed altri cancerogeni chimici costituisce un ulteriore fattore di rischio<sup>3</sup>. Tra i rischi legati alle caratteristiche personali, i principali sono stati individuati nel sovrappeso e nell'obesità (particolarmente nel sesso femminile e probabilmente attraverso il ruolo degli estrogeni)<sup>4,5</sup>. Al sovrappeso è attribuito circa un quarto dei casi incidenti nell'area europea<sup>6</sup>. Un ulteriore fattore di rischio indipendente da obesità e fumo è rappresentato dall'ipertensione. Tra le altre possibili condizioni associate all'incidenza di questo tumore sono stati individuati l'alto numero di gravidanze a termine, l'alto peso alla nascita, il diabete mellito, il basso consumo di frutta e verdura, pur con associazioni di minor evidenza o da confermare rispetto ai maggiori fattori citati. A fronte della larghissima quota di casi sporadici, circa il 4% dei carcinomi renali presenta trasmissione familiare con modalità autosomica dominante e insorgenza giovanile<sup>7,8</sup>. Sono note inoltre sindromi genetiche ad alto rischio di carcinoma renale: nella sindrome di Von Hippel Lindau (VHL) da metà a 2/3 dei pazienti presentano insorgenza di cisti e carcinomi renali bilaterali<sup>9,10</sup>; esistono inoltre una variante di carcinoma renale ereditario senza altre manifestazioni della VHL e una variante di carcinoma renale bilaterale di tipo papillare con anomalie citogenetiche e mutazioni nel proto-oncogene MET<sup>11</sup>. La progressiva diffusione della diagnostica per immagini ha determinato negli ultimi decenni l'aumento delle diagnosi precoci di lesioni asintomatiche, con ricaduta sui più importanti indicatori epidemiologici ed i loro andamenti nel tempo.

**Carcinomi della pelvi renale e delle vie urinarie:** sono costituiti dai carcinomi uroteliali, i cui fattori di rischio sono stati trattati nel contesto dei carcinomi della vescica.

## Incidenza

Nel 2015 sono attesi circa 12.600 nuovi casi di tumore del rene e delle vie urinarie, circa 8.300 tra gli uomini (4% di tutti i tumori incidenti) e circa 4.300 tra le donne (3%); di questi circa 10.400 riguardano il parenchima renale, circa 2.000 le vie urinarie<sup>Tabella 3</sup>. L'incidenza del tumore del rene e delle vie urinarie mostra un incremento sia tra gli uomini (+1,1%/anno) sia tra le donne (+0,8%/anno, non statisticamente significativo)<sup>Tabella 21, Figure 19a-b</sup>. Il tumore del rene e delle vie urinarie presenta un gradiente Nord-Sud, con minore incidenza nelle regioni del Centro e del Sud (rispettivamente di -8% e -36% nei maschi e -9% e -38% nelle femmine)<sup>Tabella 22-23</sup>.

## Mortalità

Sulla base dei dati ISTAT, nel 2012, i decessi per tumori del rene sono stati 3.299, di cui il 64% tra gli uomini. La mortalità presenta una sostanziale stabilità nel tempo sia tra gli uomini che tra le donne<sup>Tabella 21, Figure 19a-b</sup>. Questo tumore presenta un modesto gradiente Nord-Sud, con valori più elevati nel settentrione sia tra gli uomini che tra le donne<sup>Tabella 24-25</sup>.

## Sopravvivenza

Tra gli uomini il 69% di coloro che hanno contratto un tumore del parenchima renale (e il 63% con diagnosi di tumore della pelvi e vie urinarie) nella seconda metà degli anni 2000 risultano ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi. Nello stesso periodo, nelle donne, la sopravvivenza per tumori renali è del 73% a 5 anni. A un anno dalla diagnosi la probabilità di sopravvivere altri 5 anni aumenta all'83% in uomini e donne, per arrivare rispettivamente all'87% e al 91% a 5 anni<sup>Tabella 14</sup>. Rispetto ai quinquenni precedenti la speranza di vita appare migliorata<sup>Tabella 13a-b</sup>. Sostanzialmente uniformi appaiono i valori riscontrati al Nord e Centro Italia (tra il 66 e 69% nei maschi e tra il 68 e 72% nelle femmine), mentre il Sud presenta livelli leggermente inferiori (maschi 60%, femmine 63%)<sup>Tabella 26</sup>.

## Prevalenza

In Italia risiedono 118.764 persone con pregressa diagnosi di tumore del rene e delle vie urinarie, il 4% di tutti i pazienti con tumore<sup>Figura 3</sup>. Circa il 60% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione di casi prevalenti aumenta al crescere dell'età sia tra gli uomini sia tra le donne. Si osservano valori simili nel Centro-Nord (uomini e donne presentano rispettivamente 268 e 148 casi/100.000 al NO, 286 e 169 al NE, 234 e 125 al Centro), mentre sono inferiori quelli del Meridione (126 e 99)<sup>Tabella 27</sup>.

## Diagnosi precoce

Il tumore del rene spesso resta clinicamente silente per la maggior parte del suo corso. Nel 30% dei casi, infatti, il riscontro è occasionale. La presenza di sintomi è spesso indicatore di malattia avanzata. Nel 30% circa dei casi si presenta già in fase metastatica e nel 25% circa dei casi si presenta in fase localmente avanzato. Attualmente non sono riconosciute attività efficaci nella diagnosi precoce.

## Terapia

Oltre il 50% dei pazienti diagnosticati in fase precoce guarisce. Il trattamento di elezione per la malattia localizzata è il trattamento chirurgico, conservativo quando possibile. Per piccole masse periferiche è sempre (T1a) o in casi selezionati (T1b) raccomandata la nefrectomia parziale. Per i pazienti con comorbidità e a rischio chirurgico è indicato un trattamento termo-ablativo (per  $T \leq 3,5$  cm), pur consapevoli dell'alto rischio di ripresa locale<sup>12</sup>. Per tutti gli altri casi (II e III) è raccomandata la nefrectomia radicale<sup>13</sup>. La linfadenectomia, anche in assenza di linfonodi sospetti, è consigliata per una adeguata informazione sullo stadio di malattia<sup>14</sup>.

Nel 25-30% dei casi i pazienti presentano una malattia metastatica alla diagnosi, e nel 5% dei casi è presente una metastasi solitaria. La nefrectomia a scopo citoriduttivo è indicata, quando fattibile, in presenza di malattia disseminata, prima dell'inizio del trattamento medico. È inoltre indicata la metastasectomia di lesione metastatica solitaria sincrona o metacrona, soprattutto se localizzata al polmone, all'osso o all'encefalo<sup>13</sup>.

Il programma di sorveglianza per i pazienti sottoposti a chirurgia curativa prevede un controllo TC del torace e dell'addome dopo 4-6 mesi dall'intervento chirurgico. È consigliata almeno una visita clinica ogni 6 mesi per i primi 2 anni e quindi annualmente per 5 anni, corredata da esami ematochimici comprendenti funzionalità midollare, renale ed epatica, calcemia e LDH. La tempistica dei controlli clinici e strumentali successivi al primo, sarà correlata ai fattori di rischio conosciuti (istologia, dimensioni del tumore primitivo, estensione extra-renale, categoria di rischio MSKCC/UCLA/UISS) e alla presenza di sintomi specifici<sup>13</sup>.

### Trattamento adiuvante e neoadiuvante

I pazienti con malattia localizzata metastatizzano in una percentuale che varia dal 35% al 65%<sup>15</sup>. Ad oggi non esiste una terapia adiuvante standardizzata. Numerosi studi randomizzati sono in corso per stabilire l'efficacia e la sicurezza di un trattamento adiuvante con farmaci a bersaglio molecolare. Tra questi lo studio S-TRAC (sunitinib vs placebo in pazienti ad alto rischio), lo studio SORCE (sorafenib vs placebo in pazienti a rischio alto/intermedio), lo studio PROTECT (pazopanib vs placebo in pazienti a rischio alto/intermedio) lo studio EVEREST (everolimus vs placebo in pazienti a rischio intermedio/elevato e altamente elevato), lo studio ATLAS (axitinib vs placebo in pazienti ad alto/intermedio rischio) e infine lo studio ASSURE che è stato il primo studio e il più consistente per numero di pazienti arruolati in adiuvante e unico, al momento, a rendere noti i risultati.

Lo studio è stato presentato all'ASCO GU del febbraio 2015, in forma di abstract (n. 403) e presentazione orale (N. Haas, Abramson Cancer Center of the University of Pennsylvania). Lo studio ha arruolato 1.943 pazienti. Il trattamento prevedeva la somministrazione di sunitinib o sorafenib a dose e scheda standard per 1 anno. In un elevato numero di pazienti è stato necessario ridurre la dose dei farmaci o interrompere il trattamento per tossicità o intolleranza. Lo studio è stato considerato negativo per il non raggiungimento

dell'obiettivo principale. La percentuale di DFS a 5 anni, infatti, è risultata 53,8%, 52,8%, 55,8%, per il sunitinib, il sorafenib e il placebo, rispettivamente; il tempo mediano alla progressione è risultato 5,6 anni e 5,7 anni per il braccio con i farmaci e con il placebo, rispettivamente.

Nel setting neoadiuvante sono state riportate alcune esperienze soprattutto con l'uso di sunitinib prima della chirurgia con interessanti risultati, in presenza di neoplasie localmente avanzate/metastatiche o con massivo interessamento trombotico cavale<sup>16, 17</sup>. A tutt'oggi, tale approccio terapeutico non rappresenta lo standard e deve essere confinato ai soli casi in cui sia impossibile eseguire una nefrectomia<sup>18</sup>.

Due studi di fase III che prevedono l'uso di sunitinib a scopo citoriduttivo sono in corso: nello studio CARMENA (NCT00930033) 1134 pazienti con neoplasia renale in loco e metastatici sono randomizzati a ricevere sunitinib senza nefrectomia vs la nefrectomia *d'emblée* seguita da sunitinib; nello studio EORTC SURTIME trial (NCT01099423) 458 pazienti con neoplasia renale in loco sono randomizzati a ricevere sunitinib a precedere versus sunitinib a seguire la nefrectomia.

I risultati di questi studi stabiliranno il ruolo della nefrectomia in presenza di malattia metastatica e/o localmente avanzata nell'era delle terapie a bersaglio molecolare: prima d'ora il beneficio della nefrectomia a scopo citoriduttivo era stato infatti stabilito in studi che prevedevano l'uso delle citochine.

#### Trattamento della malattia metastatica

Il tumore del rene a cellule chiare è il sottotipo istologico più rappresentato (75%), pertanto sia i trials clinici che le linee guida hanno focalizzato il massimo interesse su questo isotipo. Il carcinoma renale è un tumore immunogeno e sono state documentate regressioni spontanee. Storicamente i farmaci più usati prima dell'era dei farmaci a bersaglio molecolare sono stati l'interferone e l'interleuchina-2. Alte dosi di interleuchina-2 hanno dimostrato la capacità di indurre risposte complete di lunghissima durata, ma anche tossicità inaccettabili. Pertanto il trattamento deve essere considerato per pazienti in buon performance, soprattutto cardiovascolare e polmonare, e la scelta deve essere guidata sulla base di fattori predittivi di risposta e di sopravvivenza come per esempio la espressione di anidrasi carbonica IX<sup>19</sup>.

La introduzione delle terapie a bersaglio molecolare ha rivoluzionato il trattamento dei tumori del rene, migliorando la prognosi per i pazienti con malattia metastatica e soppiantando pressoché totalmente l'uso delle citochine. Sulla base dei trials clinici è possibile attuare una terapia personalizzata di questi agenti in base al profilo individuale del paziente.

Il trattamento della malattia metastatica si basa sul livello di rischio per la sopravvivenza. La stratificazione per livelli di rischio più utilizzata è quella del MSKCC<sup>20</sup> che prevede tre livelli di rischio: favorevole, intermedio e sfavorevole. I fattori per la definizione sono 5: PS secondo Karnofsky score  $\leq$  80, anemia, LDH superiore di 1,5 volte i limiti normali, calcemia corretta  $>$  10 mg/dl, intervallo libero dalla diagnosi. L'assenza di fattori di rischio identifica il gruppo a rischio favorevole, uno o due fattori identificano il gruppo a rischio intermedio, la presenza di 3 o più fattori identifica 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 (inibitore delle tirosin kinasi VEGFR), bevacizumab (inibitore diretto del VEGF) associato a interferone, pazopanib (inibitore delle tirosine kinasi VEGFR); interleukina-2 ad alte dosi, interferone  $\alpha$ ; b) per il livello di rischio sfavorevole temsirolimus (inibitore di mTOR). Nel dettaglio, l'efficacia del sunitinib<sup>21</sup>, del bevacizumab + interferone  $\alpha$ <sup>22</sup> e del temsirolimus<sup>23</sup> è stata confrontata in prima linea in tre studi separati di fase III versus l'interferone  $\alpha$ . I risultati hanno dimostrato una superiorità di tutti gli agenti a bersaglio molecolare versus l'interferone  $\alpha$ , in termini di PFS o di OS o di entrambi. La casistica degli studi di sunitinib e bevacizumab era composta per la maggior parte (>70%) da pazienti con livello di rischio favorevole e intermedio, mentre la casistica dello studio temsirolimus da pazienti con livello di rischio sfavorevole (ai noti fattori di rischio MSKCC sono stati aggiunti l'intervallo libero da malattia < a 1 anno e  $\geq 2$  siti metastatici, ed eliminata la mancata nefrectomia). L'efficacia del pazopanib è stata dimostrata attraverso uno studio di fase III versus placebo + BSC<sup>24</sup>. La popolazione era per metà non pretrattata e per metà trattata con una precedente linea a base di citochine. La maggioranza dei pazienti aveva un livello di rischio favorevole e intermedio. Come nei precedenti studi, la maggior parte dei pazienti era stata sottoposta a nefrectomia. È stata dimostrata una superiorità statisticamente significativa in PFS, particolarmente evidente in pazienti naive. L'aggiornamento dei risultati, recentemente pubblicato, conferma i dati precedenti, ma non dimostra una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la OS per verosimile effetto del precoce ed estensivo crossover dei pazienti trattati con placebo<sup>25</sup>.

Sono attesi i risultati di tre studi di fase III che coinvolgono pazienti in prima linea metastatica, a rischio intermedio-alto. Di questi, lo STAR trial randomizza 1.000 pazienti a ricevere, dopo i primi 4 cicli di trattamento, una terapia continuativa fino a progressione con sunitinib o pazopanib versus interruzione e ripresa del trattamento dopo la progressione di malattia; lo CheckMate 214 trial randomizza 1.070 pazienti a ricevere un trattamento con ipilimumab + nivolumab versus sunitinib; lo ADAPT trial randomizza 450 pazienti a ricevere il vaccino AGS-003 + sunitinib (o altro standard) versus sunitinib (o altro standard).

Per la *seconda linea e successive* presentano efficacia everolimus (inibitore di mTOR) e sorafenib (inibitore delle tirosin kinasi VEGFR). L'efficacia del sorafenib in seconda linea è stata dimostrata in uno studio randomizzato versus placebo + BSC, in pazienti già sottoposti ad una prima linea terapeutica. I pazienti arruolati nello studio appartenevano alla categoria di rischio favorevole e intermedio. Le risposte obiettive e la PFS sono risultate superiori nel gruppo sorafenib. Nella valutazione per OS, il gruppo sorafenib è risultato significativamente superiore al gruppo placebo non sottoposto a cross-over dopo la progressione<sup>26</sup>.

L'efficacia dell'everolimus in seconda linea è stata dimostrata in uno studio randomizzato versus placebo + BSC, in pazienti già sottoposti ad una prima o seconda linea terapeutica a base di VEGFR-TKI (sunitinib e/o sorafenib). Everolimus ha dimostrato migliore PFS rispetto al placebo + BSC. Non è stata



riscontrata differenza in OS, dal momento che l'80% dei pazienti del gruppo placebo aveva ricevuto everolimus dopo progressione di malattia<sup>27</sup>. Attualmente non viene riconosciuta una terza/quarta linea standardizzata dopo fallimento di everolimus.

Altro farmaco, approvato recentemente dall'AIFA per la seconda linea, è l'axitinib, potente inibitore dei recettori VEGFR1, 2 e 3, utilizzabile dopo sunitinib o citochine. La registrazione del farmaco si basa sui dati dello studio di fase III AXIS 1032, che ha arruolato 723 pazienti in progressione di malattia dopo trattamento con sunitinib (54%), citochine (35%), bevacizumab (8%) o temsirolimus (3%), randomizzati a ricevere axitinib a una dose di 5mg bid o sorafenib 400mg bid. Axitinib ha dimostrato una maggior percentuale di risposte e una più lunga PFS (particolarmente evidente dopo citochine). Il 90% dei pazienti era stato sottoposto a nefrectomia<sup>28</sup>.

La principale opzione terapeutica per il **tumore del rene non a cellule chiare** è rappresentata dal temsirolimus<sup>29</sup>, studiato in confronto con interferone  $\alpha$ . Le altre opzioni terapeutiche sono rappresentate dal sorafenib, dal sunitinib e dal pazopanib.

Questi studi clinici globalmente hanno dimostrato che le terapie a bersaglio molecolare sono più efficaci delle citochine precedentemente raccomandate o del placebo + BSC, e meglio tollerate delle citochine. Resta da stabilire la durata del trattamento dei farmaci a bersaglio molecolare: dai dati disponibili emerge che il trattamento con lo stesso farmaco, in assenza di progressione, debba essere prolungato il più possibile per quanto la tossicità lo consenta, permettendo la massima espressione di efficacia nel tempo.

La *chemioterapia* è stata a lungo abbandonata per la scarsa efficacia dimostrata in studi storici (4-6% di risposte obiettive)<sup>30</sup>. Alcune recenti esperienze hanno dimostrato l'efficacia della gemcitabina, 5-fluorouracile, capecitabina e gemcitabina<sup>31</sup> per il sottotipo non a cellule chiare, e della doxorubicina per il solo istotipo sarcomatoide.

La ricerca continua di nuovi farmaci a bersaglio molecolare e di nuove schedule di somministrazione, quali la sequenziale o la associazione, tendono all'ottenimento di una strategia terapeutica meno tossica, più efficace e con minor sviluppo di resistenze<sup>32</sup>.

## Bibliografia

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon 2004.
2. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, Masuyer R. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. *Int J Cancer* 1994; 59: 494-504.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. IARC Press, Lyon 1987.
4. International Agency for Research on Cancer. IARC handbooks of cancer prevention. Weight control and physical activity. IARC Press, Lyon 2002.
5. Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *Br J Cancer* 2001; 85: 984-90.
6. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91: 421-30.
7. Axwijk PH, Kluijt I, de Jong D, Gille H, Teertstra J, Horenblas S. Hereditary causes of kidney tumours. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 433-39.

8. Verine J, Pluvinage A, Bousquet G, Lehmann-Che J, de Bazelaire C, Soufir N, Mongiat-Artus P. Hereditary renal cancer syndromes: an update of a systematic review. *Eur Urol* 2010; 58: 701-10.
9. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6290S-6295S.
10. Montani M, Heinimann K, von Teichman A, Rudolph T, Perren A, Moch H. VHL-gene deletion in single renal tubular epithelial cells and renal tubular cysts: further evidence for a cyst-dependent progression pathway of clear cell renal carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 806-15.
11. Lindor NM, Dechet CB, Greene MH, Jenkins RB, Zincke MT, Weaver AL, Wilson M, Zincke H, Liu W. Papillary renal cell carcinoma: analysis of germline mutations in the MET proto-oncogene in a clinic-based population. *Genet Test* 2001; 5: 101-16.
12. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009; 182:1271-9.
13. National Comprehensive Cancer Network Guidelines: Kidney Cancer (Version 1.2011). Available at <http://www.nccn.org>.
14. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009; 55:28-34.
15. Lam JS, Belldegrun AS, Figlin RA. Adjuvant treatment for renal cell carcinoma. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:705-720.
16. Patard JJ, Thuret R, Raffi A, et al. Treatment with sunitinib enabled complete resection of massive lymphadenopathy not previously amenable to excision in a patient with renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 55: 237-39.
17. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, et al. Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2008; 53:845-48.
18. Schrader AJ, Steffens S, Schnoeller TJ et al. Neoadjuvant therapy of renal cell carcinoma: A novel treatment option in the era of targeted therapy? *Int J Urol* 2012; 19, 903-907.
19. Atkins MB, Regan M, McDermott D: Update on the role of interleukin 2 and other cytokines in the treatment of patients with stage IV renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6342S-6346S.
20. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2530-40.
21. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27:3584-90.
22. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28:2144-50.
23. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271-81.
24. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28:1061-68.
25. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013 Apr; 49 (6): 1287-96.
26. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* Jul 10 2009; 27:3312-8.
27. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256-65.
28. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2011 :1931-9
29. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26:202-09.
30. Yagoda, A., Abi-Rached, B., Petrylak, D. Chemotherapy for advanced renal- cell carcinoma: 1983-1993. *Sem Oncol* 1995; 22:42-60.
31. Rini BI, Vogelzang NJ, Dumas MC, Wade JL 3rd, Taber DA, Stadler WM. Phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:2419-26.
32. Hutson TE. Targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: Clinical evidence. *The Oncologist* 2011;16(suppl 2):14-22

## Vescica

### Fattori di rischio

Più del 90% di questi tumori è costituito da carcinomi uroteliali, che rappresentano il principale tumore di tutta la via escretrice urinaria, dalla pelvi renale all'uretra<sup>1</sup>.

Diversi fattori di rischio sono stati accertati per queste neoplasie, altri sono considerati potenziali: tra quelli accertati il fumo di sigaretta e l'esposizione ad amine aromatiche rappresentano i più importanti<sup>2</sup>. Al tabacco sono attribuiti i 2/3 del rischio complessivo nei maschi e 1/3 nelle femmine<sup>3</sup>; il rischio dei fumatori di contrarre questo tumore è da 4 a 5 volte quello dei non fumatori e aumenta con la durata e l'intensità dell'esposizione al fumo nei due sessi<sup>4</sup>. Per contro, il rischio si riduce con la cessazione del fumo, tornando dopo circa 15 anni da questa, approssimativamente quello dei non fumatori.

Le esposizioni occupazionali costituiscono un altro significativo gruppo di fattori di rischio: fin dalla fine del XIX secolo è noto l'aumento di incidenza di carcinoma uroteliale tra gli occupati nelle industrie dei coloranti derivati dall'anilina<sup>5</sup>. Evidente anche il ruolo delle amine aromatiche (benzidina, 2-naftilamina) nella cancerogenesi di queste lesioni. Globalmente circa il 25% di questi tumori è attualmente attribuibile ad esposizioni lavorative<sup>6</sup>.

Storicamente è noto il rischio derivante da assunzione di fenacetina, analgesico derivato dall'anilina, oggi sostituito dal paracetamolo, suo metabolita attivo e privo di tossicità renale. Ulteriori fattori di rischio sono stati identificati nei composti arsenicali, inquinanti l'acqua potabile, classificati tra i carcinogeni di gruppo 1 dalla IARC nel 2004<sup>7</sup>. Meno convincente appare il ruolo di caffè e caffeina e dei dolcificanti, in particolare della saccarina<sup>8,9</sup>.

Tra le forme meno frequenti di carcinomi vescicali si annoverano le forme adenocarcinomatose e le forme squamose, queste ultime spesso in rapporto, in aree endemiche, a infestazione da *Schistosoma haematobium*.

Il carcinoma uroteliale non è generalmente considerato tra le neoplasie a trasmissione familiare, pur in presenza di famiglie con elevata incidenza e forme multiple di queste lesioni e di un rischio moderatamente più alto nei parenti di primo grado<sup>10</sup>. Esiste invece un documentato aumento del rischio di carcinomi uroteliali, specie a carico del tratto superiore (pelvi renale e uretere), in famiglie con carcinoma coloretale ereditario non poliposico (sindrome di Lynch)<sup>11,12</sup>.

### Incidenza

Sono circa 26.000 i nuovi casi attesi nel 2015 (il 7% di tutti i nuovi casi), circa 21.000 tra gli uomini (ove occupa il quarto posto tra i tumori incidenti oltre i 50 anni<sup>Tabella 11</sup>) e circa 5.000 tra le donne<sup>Tabella 3</sup>.

L'incidenza del tumore della vescica mostra stabilità in anni recenti sia tra le donne che tra gli uomini, al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione<sup>Tabella 21, Figure 20a-b</sup>. Tra gli uomini questo tumore presenta valori di incidenza simili nelle varie aree del Paese (intorno a 45,9 casi x 100.000

al Nord, 39,5 casi x 100.000 al Centro, e 53,9 casi x 100.000 al Sud)<sup>Tabella 22</sup>. Tra le donne si osservano rispettivamente valori pari a 8,7 x 100.000 al Nord, a 6,9 al Centro e 8,5 nel Sud e Isole<sup>Tabella 23</sup>.

### Mortalità

Nel 2012 in Italia si sono verificati 5.727 decessi per tumori della vescica. Questa patologia rappresenta il 4% del totale dei decessi oncologici, 5% tra gli uomini, 2% tra le donne (pool AIRTUM 2007-2011). La mortalità presenta una tendenza stabile in anni recenti<sup>Tabella 21, Figura 20a-b</sup>. Tra gli uomini questo tumore presenta valori di mortalità con un gradiente Sud-Nord (9,9 casi ogni 100.000 uomini/anno al Nord, 11,5 al Centro e 13,2 al Sud)<sup>Tabella 24</sup>. Tra le donne si osservano valori simili nelle varie aree del Paese (circa 1,7/1,8 casi ogni 100.000 donne/anno)<sup>Tabella 25</sup>.

### Sopravvivenza

L'80% degli uomini e delle donne che hanno contratto un tumore della vescica nella seconda metà degli anni 2000 risultano ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi. Rispetto ai periodi precedenti la speranza di vita appare moderatamente migliorata, in conseguenza della verosimile tendenza a diagnosticare lesioni in stadio sempre più precoce<sup>Tabella 13a-b</sup>. La probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni aumenta progressivamente nei pazienti vivi a 1 e 5 anni (84% e 87% tra gli uomini e 88% e 94% tra le donne)<sup>Tabella 14</sup>, simmetricamente al rischio di decesso che, massimo nel primo anno, tende a decrescere poi sensibilmente. Non si osservano sostanziali differenze nelle varie aree del Paese<sup>Tabella 26</sup>.

### Prevalenza

In Italia risiedono 253.853 persone con pregressa diagnosi di tumore della vescica, delle quali l'80% uomini<sup>Figura 6</sup>. Oltre il 60% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi oltre 5 anni fa. La proporzione di casi prevalenti cresce all'aumentare dell'età. Sia tra gli uomini sia tra le donne si osservano valori simili nel Centro-Nord (in maschi e femmine rispettivamente 772 e 184 al NO, 677 e 178 al NE, 587 e 128 al Centro), mentre sono inferiori (628 e 115) quelli del Meridione<sup>Tabella 27</sup>.

### Diagnosi precoce

Non esistono segni o sintomi specifici delle neoplasie vescicali che ne consentano una diagnosi precoce. Il segno di più frequente riscontro, l'ematuria, è infatti comune anche alle ben più frequenti infezioni urinarie con le quali è condiviso anche gran parte del restante corredo sintomatologico.

Il suo persistere o ripetersi, particolarmente se in soggetti a rischio (fumatori, esposizioni professionali) o con anamnesi positiva per tale patologia, deve tuttavia indurre all'effettuazione di una cistoscopia di controllo associata ad una citologia urinaria. In caso di negatività va considerata l'effettuazione di un'ecografia o uro-TC delle alte vie urinarie. Nel caso di malattia avanzata possono ovviamente associarsi disturbi specifici delle aree interessate dalla malattia e/o dolore.

## Terapia

### Neoplasia uroteliale superficiale (non-muscolo invasiva, Stadi Tis, Ta, T1).

In presenza di una neoplasia uroteliale superficiale, il trattamento indicato è la resezione endoscopica trans-uretrale (TUR-BT), con intento stadiativo, diagnostico e terapeutico. Una seconda resezione (re-TUR), da effettuarsi 6 settimane circa dopo la prima, è raccomandata in caso di resezione incompleta, assenza di tonaca muscolare all'esame istologico o neoplasia T1 G3. I due terzi circa dei pazienti operati sviluppano una recidiva locale entro 5 anni.

Il trattamento chemio- o immuno-terapico endovescicale, graduato sulla base di uno Scoring System sviluppato dall'EORTC (rischio di recidive locali: basso, intermedio, alto) riduce questa percentuale di recidive<sup>13</sup>. La concomitante presenza di carcinoma in situ (CIS) o il riscontro di neoplasia recidiva/residua alla prima rivalutazione endoscopica incrementano il rischio di progressione<sup>14</sup>.

Almeno due meta-analisi<sup>15</sup> confermano l'attività della chemioterapia locale nella riduzione delle recidive post-TUR, mentre una terza (EORTC e Medical Research Council) ne dimostra l'incapacità di influenzare la progressione di malattia<sup>16</sup>. Nei pazienti ad alto rischio è quindi consigliabile effettuare una immunoterapia adiuvante con BCG e mantenimento a lungo termine (almeno 12 mesi<sup>17</sup>).

### Neoplasia uroteliale muscolo-infiltrante (Stadi T2-T4, N0/N+, M0).

La cistectomia radicale rappresenta ancor'oggi il trattamento di scelta delle neoplasie vescicali muscolo-infiltranti, anche se in pazienti selezionati è possibile attuare strategie di conservazione della vescica. Nonostante ciò, il 50% circa dei pazienti operati sviluppa metastasi a distanza e tale dato suggerisce l'opportunità di trattamenti chemioterapici peri-operatori. Per la chemioterapia neoadiuvante, la più autorevole metaanalisi evidenzia un beneficio in sopravvivenza del 5% ( $p = 0,003$ ) e una riduzione del rischio di morte per malattia del 14%<sup>18-20</sup>; nonostante questi risultati, tuttavia, tale trattamento non è molto praticato e viene spesso sostituito da un trattamento adiuvante post-operatorio, gravato da maggiori tossicità, ritardi di somministrazione e dubbi sulla sua efficacia anche se potenzialmente più mirato sui pazienti ad alto rischio.

### Malattia avanzata

Il trattamento di scelta dei pazienti con neoplasia uroteliale avanzata è rappresentato da una polichemioterapia comprendente platino, con evidenze di una maggior attività del cisplatino sul carboplatino. Storicamente è stato lo schema "M-VAC" a portare la sopravvivenza dei pazienti trattati a valori superiori ad un anno<sup>21</sup>; la pesante tossicità di questo schema, tuttavia, soprattutto in soggetti anziani o con importanti comorbidità, ne ha comportato la sostituzione nella pratica clinica, con lo schema cisplatino e gemcitabina che ha dimostrato analoghe caratteristiche di efficacia e sopravvivenza ma minore tossicità. Tali risultati, anche se in parte criticabili da un punto di vista metodologico, sono stati confermati anche ad un follow-up più lungo<sup>22</sup>.

Nei pazienti con alterata funzionalità renale ma buone condizioni generali, viene spesso impiegato il carboplatino al posto del cisplatino. Numerosi farmaci sono stati testati in studi di seconda linea ma con risultati non del tutto

incoraggianti: bassi tassi di risposta, modeste mediane di sopravvivenza e rilevante tossicità. Ricordiamo la combinazione di gemcitabina e paclitaxel, effettuata ogni 2 o 3 settimane, che in due piccoli studi ha mostrato risultati interessanti ma di non facile interpretazione<sup>23, 24</sup> e uno studio di fase III con vinflunina verso placebo che ha evidenziato un modesto vantaggio in sopravvivenza (6,9 vs 4,6 mesi)<sup>25</sup>.

## Bibliografia

- Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon 2004.
- Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 7-14.
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Press, Lyon 2004.
- Puente D, Hartge P, Greiser E, et al. A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women. 2006; 17: 71-79.
- Dietrich H, Dietrich B. Ludwig Renh (1849-1930) pioneering findings on the aetiology of bladder tumours. *World J Urol* 2001; 19: 151-53.
- Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2002; 10: 311-322.
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Some Drinking Water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic. IARC press, Lyon 2004.
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Coffee, tea, mate, methylxantines and methylglyoxal. IARC press, Lyon 1991.
- International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. IARC press, Lyon 1999.
- Aben KK, Witjes JA, Schoenberg MP, et al. Familial aggregation of urothelial cell carcinoma. *Int J Cancer* 2002; 98: 274-78.
- Sijmons RH, Kiemeny LA, Witjes JA, Vasen HF. Urinary tract cancer and hereditary non polypoid colorectal cancer: risks and screening options. *J Urol* 1998; 160: 466-70.
- Crockett DG, Wagner DG, Holmäng S, et al. Upper urinary tract carcinoma in Lynch syndrome cases. *J Urol* 2011; 185: 1627-30.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49: 466-77.
- Guney S, Guney N, Canogullari Z, Ergenekon E. Ta T1 low and intermediate transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence rates and the timing of check cystoscopies within the first year. *Urol Int* 2008; 80: 124-28.
- Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res.* 2001; 21: 765-69.
- Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 1996; 156: 1934-40.
- Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol* 2000; 37: 470-77.
- Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer*. 2015 Apr 14. [Epub ahead of print]
- Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1927-34.
- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: Update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005; 48: 202-5.
- Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005; 48: 189-99.
- Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Preliminary results of M-VAC for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985; 133: 403-07.
- von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 4602-4608.
- Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of

- vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4454-61.
25. Fechner G, Siener R, Reimann M, et al. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma [AUO Trial AB 20/99]. *Int J Clin Pract* 2006; 60:27-31.
26. Sternberg CN, Caldoro F, Pizzocaro G, et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001; 92: 2993-98
27. Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature*. 2014 Nov 27;558-62.

## Tiroide

### Fattori di rischio

I tumori più comuni della tiroide sono:

1. carcinoma papillifero: è l'istotipo più frequente, spesso multifocale;
2. carcinoma follicolare: è prevalentemente unifocale;
3. carcinoma midollare caratterizzato dalla presenza di numerose mitosi e positività immunoistochimica per calcitonina;
4. carcinoma indifferenziato/anaplastico.

L'insorgenza del carcinoma della tiroide, sia nelle forme papillifere che follicolari, è legata a fattori di rischio ambientali, genetici, ormonali e alle loro interazioni. I fattori ambientali possono essere a loro volta distinti in genotossici e non genotossici. La ghiandola tiroide, a causa della alta captazione dello iodio introdotto normalmente con l'alimentazione, risulta infatti un tessuto particolarmente suscettibile al danneggiamento del DNA (effetti genotossici) da iodio radioattivo: gli effetti non genotossici derivano dalla stimolazione ad opera dell'incremento del TSH a sua volta associato alla carenza di iodio.

Dalla valutazione di diversi studi di coorte condotti su bambini esposti a radiazioni è stata descritta, al di sotto dei 15 anni, una correlazione dose-risposta anche per valori al di sotto dei 0,10 Gy<sup>1</sup>.

Al contrario, irradiazioni ad alte dosi (> 10 Gy), quali quelle utilizzate in radioterapia oncologica, sono associate a decremento del rischio, verosimilmente in seguito a necrosi cellulare. Le radiazioni causano una rottura nel doppio filamento di DNA e conseguenti possibili riarrangiamenti degli oncogeni RET e TRK. Da qui l'ipotesi che considera le radiazioni più comunemente legate all'incremento della forma papillifera.

Il carcinoma follicolare è invece particolarmente legato ad una dieta povera di iodio<sup>2</sup>, condizione presente in varie aree italiane<sup>3</sup>. La combinazione di carenza iodica e cause genetiche è ipotizzata come motivo dell'associazione con la storia clinica di gozzo<sup>4</sup>. La frequenza relativa del carcinoma papillifero è maggiore nelle aree geografiche con adeguato o addirittura elevato apporto di iodio. Il carcinoma papillifero mostra inoltre un'associazione con la presenza di tiroiditi linfocitarie, e quindi con la possibilità di un ruolo patogenetico da parte della risposta autoimmune<sup>5, 6</sup> anche se non si può escludere la maggior

quantità di accertamenti a cui sono sottoposti i pazienti con tiroidite (effetto “screening”) tra i fattori associati ad una maggiore incidenza.

Le mutazioni TP53 sono le caratteristiche molecolari più comuni nelle forme anaplastiche. I sottogruppi dei tumori poco differenziati e scarsamente differenziati possono mostrare mutazioni BRAF, che rimandano ad una possibile origine comune dalle forme meglio differenziate.

L'incidenza familiare del carcinoma midollare è ben conosciuta (circa il 25% dei casi clinicamente evidenti): si tratta di forme ereditarie ascritte alle MEN (sindrome da neoplasie endocrine multiple) di tipo IIA, IIB e alla forma di carcinoma midollare familiare. In tutti questi casi sono state riscontrate mutazioni puntiformi o piccole delezioni *germ-line* a carico di diverse porzioni dell'oncogene RET. L'etiologia delle forme midollari sporadiche è ad oggi sconosciuta, con un'ipotesi di associazione con la tiroidite di Hashimoto e, più blanda, con l'ipercalcemia cronica<sup>7</sup>.

Negli ultimi dieci anni sono stati compiuti significativi passi in avanti nella comprensione della cancerogenesi a livello molecolare. Le alterazioni molecolari meglio studiate riguardano proprio i protoncogeni RET e TRK, e i geni RAS e BRAF, che sembrano essere alla base dell'insorgenza, rispettivamente, del 15% e del 40% dei carcinomi papilliferi.

### Incidenza

Il tumore della tiroide è il più frequente fra tutte le neoplasie del sistema endocrino (circa il 90%). Sono oltre 15.000 i nuovi casi attesi nel 2015 (circa il 4% di tutti i nuovi casi), di cui tre quarti tra le donne<sup>Tabella 3</sup>. Tra le femmine, questo tumore è globalmente al quarto posto in ordine di incidenza (5% di tutti i casi), e addirittura al secondo posto sotto i 50 anni di età (14%)<sup>Tabella 4, 11</sup>. I casi diagnosticati nel periodo 2007-2011 con conferma cito-istologica costituiscono il 98% della casistica: di questi l'84% è rappresentato da forme papilliferi (77% tra gli uomini e 85% tra le donne), l'8% da forme follicolari, il 3% da forme midollari, l'1% da forme anaplastiche, la quota restante da altre e non specificate morfologie. L'incidenza del tumore della tiroide mostra un netto incremento fino alla metà degli anni Duemila (+11,4% l'anno tra gli uomini e +17,5% tra le donne), arrestatosi negli anni più recenti, al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione<sup>Tabella 21, Figure 21a-b</sup>. In Italia, fra i fattori esplicativi di questo netto incremento negli anni scorsi, appare decisivo il ruolo giocato da una maggiore sensibilità e una sempre più alta diffusione delle pratiche diagnostiche<sup>8</sup>, in assenza di evidenze collegabili ad emergenze ambientali attive<sup>9</sup>. Tra gli uomini e tra le donne si osservano valori simili in tutte le aree del paese (7-9 casi ogni 100.000 maschi /anno, 20-30 casi ogni 100.000 donne/anno)<sup>Tabella 22-23</sup>.

### Mortalità

Il tumore della tiroide rappresenta lo 0,5% del totale dei decessi oncologici (pool AIRTUM 2007-2011). La mortalità per tumore della tiroide mostra un andamento sostanzialmente stabile sia tra gli uomini sia tra le donne, al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione<sup>Tabella 21, Figure 21a-b</sup>. Questo tumore non presenta rilevanti differenze in termini di mortalità nelle varie aree del Paese<sup>Tabella 24-25</sup>.



## Sopravvivenza

Il 91% degli uomini e il 96% delle donne che hanno contratto un tumore della tiroide nella seconda metà degli anni 2000 risultano ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi. A uno e cinque anni dalla diagnosi la probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni è rispettivamente del 95 e 99% sia per i maschi che per le femmine<sup>Tabella 14</sup>. Rispetto ai casi diagnosticati negli anni '90 la speranza di vita appare ulteriormente migliorata (+24 punti percentuali nei maschi, +15 nelle donne)<sup>Tabella 13a-b</sup>. In Italia si osservano valori simili o superiori rispetto agli altri Paesi<sup>Tabella 26</sup>. La sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi varia per area geografica: 88-89% al Centro-Nord, 78% al Sud nei maschi; 91-93% al Nord, 89% al Centro-Sud nelle femmine.

## Prevalenza

In Italia risiedono 160.307 persone con pregressa diagnosi di tumore della tiroide, delle quali il 78% donne<sup>Figura 3</sup>. Nel 60% dei casi prevalenti la diagnosi risale ad oltre 5 anni prima. La proporzione di casi prevalenti è più elevata nelle fasce di età 45-59 anni (143/100.000 tra gli uomini e 497/100.000 tra le donne) e 60-74 anni (161/100.000 tra gli uomini e 521/100.000 tra le donne). Moderate appaiono le differenze tra le diverse aree del Paese: uomini e donne presentano, infatti, proporzioni rispettivamente di 78 e 234 casi/100.000 nel NO, 95 e 317 nel NE, 100 e 338 al Centro, 85 e 315 al Sud<sup>Tabella 27</sup>.

## Diagnosi precoce

Attualmente non esistono attività di screening organizzato per il quale vi siano prove di efficacia nella riduzione della mortalità; ciò nonostante negli ultimi venti anni si è manifestata una crescente pressione diagnostica<sup>8,9</sup>. All'esame clinico con palpazione della regione anteriore del collo e delle stazioni linfonodali laterocervicali e sovraclaveari, può seguire l'ecografia con eco-colordoppler della tiroide e delle stazioni linfonodali loco regionali ed un agoaspirato ecoguidato<sup>10</sup>.

## Terapia

### Chirurgia

L'asportazione chirurgica della neoplasia rappresenta il primo momento della terapia del carcinoma tiroideo. La tiroidectomia totale viene consigliata in caso di neoplasie ben differenziate. In presenza di microcarcinomi papilliferi (<1cm) e in generale in caso di presenza di fattori prognostici favorevoli è possibile proporre un intervento meno demolitivo (lobectomia con istmectomia) che riduce il fabbisogno di terapia sostitutiva e si associa ad una minore insorgenza di complicanze metaboliche (ipoparatiroidismo) e anatomiche (paralisi del nervo ricorrente). La linfoadenectomia regionale comprende l'asportazione dei linfonodi pretracheali, paratracheali e giugulari omolaterali. La maggior parte degli Autori ritiene opportuno riservare l'indicazione alla linfoadenectomia in pazienti con interessamento linfonodale clinicamente manifesto. È possibile inoltre intervenire con tecnica mini-invasiva videoassistita in caso di tiroide di piccole dimensioni con un'incisione di 2 cm mediante impiego di videocamera ad alta definizione (MIVAT). La robotica con approccio ascellare

unico o duplice rappresenta oggi l'ultima novità nel trattamento chirurgico della patologia tiroidea, anche se ancora in fase di validazione ed eseguita in pochissimi centri. La malattia metastatica può giovare in casi selezionati di una chirurgia palliativa.

#### Terapia radiometabolica

Il trattamento postchirurgico con radioiodio è indicato in tutti i portatori di residuo tiroideo post tiroidectomia totale e/o di metastasi funzionali di carcinomi ben differenziati. Dopo la chirurgia, in assenza di terapia ormonale sostitutiva, i livelli di TSH aumentano significativamente, rendendo l'eventuale tessuto tiroideo residuo molto avido nei confronti di una prima dose diagnostica di radioiodio. In caso di evidenza di captazioni patologiche la somministrazione di una seconda dose terapeutica consente di ottenere la "siderazione" (ablazione) del tessuto tiroideo e la distruzione di eventuali focolai neoplastici residui. Si ritiene che la dose "diagnostica" di radioiodio possa inibire la successiva captazione della dose terapeutica ("stunning" tiroideo conseguente all'effetto Wolf-Chaikoff). Le strategie elaborate per ridurre l'importanza clinica di questo fenomeno comprendono l'utilizzo del TSH ricombinante che consente di mantenere un'adeguata avidità del tessuto tiroideo nei confronti del radioiodio nel corso delle fasi diagnostiche e terapeutiche successive alla chirurgia. La siderazione del residuo tiroideo può essere omessa solo in presenza di fattori prognostici particolarmente favorevoli (età giovanile, diametro <1cm). L'ablazione facilita il follow up mediante le successive scintigrafie con <sup>131</sup>I e tramite il dosaggio di tireoglobulina, che si suppone essere soppressa in caso di ablazione completa di residui tiroidei e neoplastici<sup>11</sup>.

#### Radioterapia

In caso di neoplasie indifferenziate e non più captanti il radioiodio, trova indicazione la radioterapia convenzionale con finalità palliativa. Un altro possibile campo d'impiego consiste nella palliazione del dolore in caso di localizzazioni ossee sintomatiche e nel trattamento delle metastasi cerebrali. In fase postoperatoria si può utilizzare, in verità con scarsa efficacia, nei casi di carcinomi midollari con margini chirurgici infiltrati o di malattia macroscopica residua o di esteso coinvolgimento linfonodale.

#### Chemioterapia

Nei tumori della tiroide la chemioterapia ha attualmente un ruolo molto limitato; viene impiegata prevalentemente nelle fasi avanzate del carcinoma anaplastico. L'agente singolo che sembra dotato di maggiore efficacia è la doxorubicina, caratterizzata comunque da percentuali basse di risposta. Altri farmaci utilizzati in monochemioterapia sono i derivati del platino (cisplatino e carboplatino) e i taxani. Fra i trattamenti di combinazione da segnalare la combinazione di carboplatino e paclitaxel e la combinazione di docetaxel e doxorubicina.

#### Ormonoterapia

La somministrazione di levo-tiroxina (T4) ha come scopo principale la sostituzione ormonale in caso di tiroidectomia totale. Oltre a ciò, l'utilizzo di

dosi adeguate di T4 consente di mantenere il TSH a valori soppressi, privando i tumori differenziati di un importante stimolo mitogeno. Si segnala inoltre la possibilità di impiego degli analoghi della somatostatina a scopo palliativo, nei casi di carcinoma midollare che presentino una diarrea incoercibile.

### Terapia a bersaglio molecolare

La scoperta di mutazioni geniche e di riarrangiamenti cromosomici ha consentito una migliore definizione delle caratteristiche biologiche dei tumori della tiroide. Molti studi clinici, sulla scorta di questi dati, hanno testato agenti inibitori di tirosinchinasi nella malattia avanzata o metastatica. In particolare nella malattia metastatica da carcinoma differenziato non più responsivo alla terapia radio-metabolica, è raccomandato l'impiego di agenti da bersaglio molecolare. Tra questi, si segnalano il sorafenib e il lenvatinib, quest'ultimo di più recente introduzione e recentemente approvato dall'agenzia regolatoria europea. Sorafenib (antitirosinchinasico "multitargeted") in uno studio di fase III ha mostrato un raddoppio della sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto al placebo, con aumento delle risposte obiettive. Il trattamento è risultato gravato da tossicità cutanea, gastroenterica (diarrea), perdita di peso, ipertensione arteriosa: la tossicità determinava interruzione del trattamento nel 20% dei casi. Lenvatinib, agente biologico, inibitore di VEGFR, RET, KIT, in uno studio di fase III ha dimostrato, nei confronti del placebo, un netto aumento della PFS (pari a 18,3 mesi, rispetto a 3,6 mesi con il placebo) con risposte obiettive nel 64,8% dei pazienti (rispetto a poco più dell'1% con il placebo). I pazienti trattati hanno avuto tossicità nel 40% dei casi, e la tossicità provocava interruzione del trattamento nel 14,2%.

Per i pazienti con carcinoma midollare metastatico e sintomatico è indicato l'impiego di vandetanib che ha mostrato aumento significativo della PFS; anche cabozantinib in uno studio di fase III, in cui era confrontato con placebo, ha portato vantaggio in PFS con una tossicità sovrapponibile complessivamente accettabile, che ha fatto registrare interruzione del trattamento nel 16% dei pazienti. Per il carcinoma anaplastico, che si presenta altamente aggressivo e a prognosi rapidamente sfavorevole, esistono alcuni dati relativi all'impiego di sorafenib: tali studi, che hanno arruolato un numero esiguo di pazienti, hanno evidenziato un seppur modesto vantaggio.

## Bibliografia

1. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141: 259-77.
2. William ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer in an iodine rich area: a histopathological study. *Cancer* 1977; 39: 215-22.
3. Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, et al. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 75-86.
4. Ron E, Kleinerman RA, Boice JD Jr, et al. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Nat Cancer Inst* 1987; 79: 1-12.
5. Takahashi MH, Thomas GA, William ED. Evidence for mutual interdependence of epithelium and stromal lymphoid cells in a subset of papillary carcinomas. *Br J Cancer* 1995; 72:813-17.
6. Tamimi DM. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2002; 10: 141-46.
7. Li Volsi VA, Feind CR. Incidental medullary thyroid carcinoma in sporadic hyperparathyroidism. An expansion of the concept of C-cell hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1979; 71: 595-99.

8. Dal Maso L, Lise M, Zambon P, et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991–2005: time trends and age–period–cohort effects. *Ann Oncol* 2011; 22: 957–63.
9. Lise M, Franceschi S, Buzzoni C, et al. Changes in the Incidence of Thyroid Cancer Between 1991 and 2005 in Italy: A Geographical Analysis. *Thyroid* 2012; 22: 27–34.
10. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351:1764–71.
11. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, et al. Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2012 ; 22: 310–17.
12. Sherman SI. Targeted therapies for thyroid tumors. *Mod Pathol* 2011; 24 Suppl 2:S44–52.
13. Dadu R., Devine C., Hernandez M., Waguespack et al. Role of salvatage targeted therapy in differentiated thyroid cancer patients who failed first-line sorafenib. *JCEM* 2014; 10; 1-9
14. Schlunberger M., Tahara M., Wirth L.J., Robinson B. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer: *NEJM* 2015; 372; 7; 621–630
15. Wells SA Jr, Robinson BG, Gagel RF, et al. Vandetanib in patients with locally advanced or metastatic medullary thyroid cancer: a randomized, double-blind phase III trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:134–41.
16. Solomon B, Rischin D. Progress in molecular targeted therapy for thyroid cancer: vandetanib in medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 119–21.
17. Elisei R, Schlumberger M.J, Muller S.P. et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer *J Clin Oncol* 2013; 31: 3639–3647.
18. Nixon IJ, Shaha A.R., Tuttle M.R. Targeted therapy in thyroid cancer. *Current Opinion* 2013; 21: 130–134.
19. Haraldsdottir S. and Shah M.H. An update on clinical trials of targeted therapies in thyroid cancer. *Current Opinion* 2014; 26:36–44.
20. Wells S.A. jr, Santoro M. Update: the status of clinical trials of kinase inhibitors in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:2013–2622.

## Esofago

### Fattori di rischio

I tumori maligni dell'esofago si presentano con istotipi diversi: *carcinoma a cellule squamose* (SCC) e *adenocarcinoma* (ADK) rappresentano oltre il 95%, il rimanente 5% è costituito da *carcinomi a piccole cellule, verrucosi, mucoepidermoidi, adenoido-cistici, carcinosarcomi, sarcomi* (leiomiiosarcomi, fibrosarcomi e GIST), *melanomi, linfomi e NET*. Da oltre un decennio il rapporto fra SCC e ADK ha iniziato ad invertirsi con velocità maggiore nel Nord Europa e Nord America, in Italia si è arrivati ora alla parità tra le due forme.

**Carcinoma squamoso (SCC):** più frequente nel terzo medio-superiore dell'esofago, è caratterizzato da un'elevatissima variabilità tra aree ad alta (Iran, Cina, Kazakhstan, Zimbabwe) e bassa incidenza (Paesi occidentali). In Europa è segnalata una significativa maggiore incidenza in Normandia, Calvados e nel Nord-Est in Italia<sup>1</sup>.

I principali fattori di rischio rimangono fumo e alcol, responsabili nei Paesi occidentali del 90% dei casi con effetto cancerogeno sinergico e moltiplicativo, se associati. L'acetaldeide presente sia come metabolita dell'alcol che nel fumo di sigaretta ha un ruolo nella patogenesi del SCC<sup>2</sup>. Nei Paesi dell'Est asiatico, le micotossine e i nitroso composti, metaboliti di cibi conservati o contaminati da muffe sono fra i fattori cancerogeni associati ad aumento di incidenza. L'abitudine ad ingerire bevande bollenti favorisce l'esofagite cronica e l'insorgenza di lesioni precancerose; una dieta povera di frutta e verdura fresche costituisce ulteriore fattore di rischio<sup>3</sup>. L'infezione virale da HPV, con HPV-DNA isolato soprattutto in casistiche dell'Est asiatico<sup>4</sup>, non ha rilevanza in Italia.

La predisposizione familiare al SCC è stata osservata in presenza di polimorfismo del gene ALDH2 (aldeide deidrogenasi 2) con incremento dell'effetto

cancerogeno dei metaboliti alcolici<sup>5</sup>, e nella tilosi (NEPPK), disordine genetico segregante con modalità autosomica dominante (gene TOC)<sup>6</sup>. Nel processo cancerogenetico dello SCC giocano un ruolo determinante anche mutazioni di geni coinvolti nella replicazione cellulare (TP53), così come l'amplificazione del gene della ciclina D1, l'inattivazione trascrizionale del gene FHIT e l'alterazione del gene DLC-1 (*deleted in lung and oesophageal cancer*)<sup>7</sup>.

**Adenocarcinoma (ADK):** i carcinomi a differenziazione ghiandolare dell'esofago (ADK) insorgono prevalentemente nel terzo inferiore o a livello della giunzione esofago-gastrica, su aree di metaplasia intestinale della mucosa (esofago di Barrett).

L'esofago di Barrett rappresenta la principale condizione precancerosa dell'ADK esofageo<sup>8</sup> e l'insorgenza di adenocarcinoma è stimata in 6,3 casi ogni 1.000 pazienti/anno di follow-up. La principale causa della metaplasia intestinale è il reflusso gastroesofageo, per l'azione lesiva dell'acido cloridrico, degli acidi biliari e degli enzimi pancreatici (più pericoloso il reflusso duodenale). La presenza di reflusso biliare severo, sintomatico e di lunga durata e la lunghezza del Barrett sono correlati a un aumento del rischio di ADK esofageo da 7 a 40 volte. Anche il fumo di sigaretta è fattore di rischio e si riscontra in circa il 40% dei casi di ADK. La presenza di obesità con alto *Body Mass Index* aumenta il rischio fino a 3 volte rispetto a un BMI nei limiti di norma, e l'obesità addominale è fattore specifico e indipendente<sup>9</sup>. L'infezione da *Helicobacter pylori* ha un moderato effetto protettivo<sup>10</sup>.

La predisposizione genetica per ADK ed esofago di Barrett è supportata da evidenze epidemiologiche, insorgenza più frequente e in età più precoce nella popolazione maschile di razza bianca. La presenza di *clusters* familiari di ADK esofageo orienta per fattori genetici, oltre che per condivisione di dieta e stili di vita familiari. Una variante del gene della glutatione transferasi (GSTP1), responsabile della detossificazione di vari carcinogeni, è stata associata ad aumentato rischio sia di esofago di Barrett (in età giovane negli affetti) che di ADK. Altre alterazioni geniche riportate in associazione ad un aumentato rischio sono mutazioni di TP53, CDKN2A, inattivazione trascrizionale di FHIT, perdita di eterozigosi in APC, varianti del gene MHC a livello della regione codificante per FOXF1<sup>11</sup>.

## Incidenza

Sono circa 2.000 i nuovi casi di carcinoma esofageo attesi in Italia nel 2015<sup>Tabella 3</sup>. Vi è un progressivo calo negli uomini, stabilità nelle donne<sup>Figure 6a-b</sup>. In molti Paesi sviluppati si osserva una progressiva diminuzione delle forme squamose, presente anche in Italia tra gli uomini, ed un aumento degli adenocarcinomi, che tra gli uomini italiani è ai limiti della significatività statistica. L'incidenza più elevata si trova nel Nord-Italia. Si rileva rispetto al Nord una minore frequenza al Centro (-51% nei maschi, -33% nelle femmine) e al Sud (rispettivamente -49% e -50%)<sup>Tabella 22-23</sup>.

## Mortalità

La mortalità per carcinoma esofageo rappresenta l'1% di tutti i decessi per

tumore, il 2% nei maschi e l'1% nelle femmine (pool AIRTUM 2007-2011). Per osservare un decesso per tumore esofageo occorre seguire per tutto il corso della vita 184 maschi e 685 femmine<sup>Tabella 8</sup>. La mortalità per questa neoplasia rimane abbastanza stabile nelle donne e in decremento nel sesso maschile<sup>Figure 6a-b</sup>. Il rapporto mortalità-incidenza è prossimo all'unità e la distribuzione per area geografica della mortalità ricalca l'incidenza, con valori maggiori al Nord (tassi standard di 4,5 x 100.000 nei maschi e 1,0 x 100.000 nelle femmine)<sup>Tabella 25</sup> e più contenuti al Centro-Sud (nei maschi -47% al Centro e -51% al Sud, nelle femmine rispettivamente -60% e -40%)<sup>Tabella 24</sup>.

### Sopravvivenza

I carcinomi dell'esofago sono caratterizzati da prognosi molto sfavorevole, diagnosi in fase avanzata in quanto asintomatici o paucisintomatici in fase precoce e poco sospettati per la bassa incidenza. Nei pazienti che si sono ammalati dopo gli anni '90, si è passati tuttavia da una sopravvivenza a 5 anni del 7% negli uomini e 9% nelle donne al 13% e 17% rispettivamente<sup>Tabella 13a-b</sup>. La sopravvivenza mediana rimane inferiore a 1 anno per la maggior parte dei pazienti, ma chi è vivente a 1 e a 5 anni dalla diagnosi ha una probabilità di sopravvivere altri 5 anni rispettivamente del 32% e 95% per i maschi e del 39% e 92% per le femmine<sup>Tabella 14</sup>. La sopravvivenza presenta una tendenza alla diminuzione da Nord a Sud dell'Italia, passando per gli uomini dal 19% a 5 anni del Nord-Est al 5% del Sud e per le donne dal 6% del Nord-Est all'1% del Sud<sup>Tabella 26</sup>.

### Prevalenza

La prognosi severa condiziona la bassa prevalenza con un numero di pazienti viventi con pregressa diagnosi di carcinoma esofageo di circa 5.300 (tre quarti maschi). Di questi quasi la metà (39%) è a meno di due anni dalla diagnosi, il 23% tra 2 e 5 anni e il 21% oltre i 10 anni. Oltre i 60 anni la proporzione di persone con pregresso tumore esofageo è 4 volte superiore rispetto alla fascia di età 45-59. Significative, pur nel contesto dei piccoli numeri, le differenze territoriali: dal 12 x 100.000 abitanti del Nord-Est (18 nei maschi, 6 nelle femmine) si passa a 4 x 100.000 (6 nei maschi, 2 nelle femmine) del Sud<sup>Tabella 27</sup>.

### Diagnosi precoce

Non ci sono evidenze a supporto di efficacia dello screening endoscopico nel ridurre la mortalità per neoplasia esofagea a causa della bassa incidenza, bassa accettabilità e dei costi elevati che si sommerebbero ai disagi di una diagnosi di Barrett asintomatico o paucisintomatico. In presenza di Barrett con displasia di alto grado (HGD è assimilata al carcinoma iniziale) vi è indicazione alla mucosectomia endoscopica (EMR) che somma all'efficacia terapeutica, quando l'eradicazione è completa, i vantaggi diagnostici nel valutare accuratamente il grado di infiltrazione e i margini. L'ablazione con radiofrequenze (RF) o con crioterapia ha uguale efficacia terapeutica solo quando vi è certezza di interessamento esclusivo della mucosa<sup>12-14</sup>.

### Trattamento

La diagnosi è istologica mediante biopsia endoscopica, la citologia non è

adeguata. L'esofago può essere anche sede di metastasi di altre neoplasie (polmonari, mammarie, tiroidee, melanomi e linfomi). L'endoscopia deve fornire la distanza dello sfintere esofageo superiore ed inferiore dall'arcata dentaria in cm e la distanza di inizio e termine della neoplasia<sup>15</sup>. L'ecoendoscopia (EUS) è il metodo più sensibile per definire il livello di infiltrazione e le adenopatie peritumorali, ma è ancora troppo operatore-dipendente<sup>16</sup>, va riservata ai pazienti candidati alla chirurgia dopo l'esecuzione della TC. La TC convenzionale<sup>17</sup>, torace ed addome, è adeguata per rilevare le metastasi a distanza. L'endoscopia in presenza di lesioni sovracarenali deve comprendere la panendoscopia delle vie aree superiori, la valutazione della motilità delle corde vocali e della situazione broncopolmonare, influenti sulla indicazione e sui rischi chirurgici<sup>18-19</sup>. L'ecografia è l'esame più sensibile per la valutazione delle stazioni linfonodali laterocervicali sopraclavari ed è indicata nella stadiazione delle lesioni sopra-carenali. Analisi della funzionalità midollare, renale, epatica, cardiaca, polmonare, profilo proteico e valutazione dietetica in caso di calo ponderale maggiore al 10% sono indispensabili nella formulazione del programma terapeutico<sup>20-21</sup>.

Il piano di trattamento deve considerare le comorbidità, la sede, l'istotipo, le risposte e tossicità attese e le preferenze del paziente e deve risultare da una valutazione multidisciplinare. In presenza di *early cancer* >3 cm e/o con infiltrazione sottomucosa i trattamenti endoscopici (EMR, RF, Terapia fotodinamica) sono inadeguati ed è indicata la chirurgia. L'esofagectomia radicale per via laparo e toracotomica destra (Ivor Lewis) con linfoadenectomia mediastinica e addominale (almeno 15 linfonodi esaminati) è la modalità curativa nei pazienti con neoplasia esofagea completamente resecabile non metastatica, in condizioni cliniche adeguate (fit) (cT1-2N0M0)<sup>22</sup>. La linfoadenectomia anche cervicale (3 campi) ha una maggiore morbilità<sup>23</sup>. Non vi sono differenze nel risultato perioperatorio e nella prognosi fra esofagectomia in toracotomia o laparoscopia videoassistita<sup>24</sup>. L'estensione toracica della resezione nelle forme che interessano la giunzione non è definita, ma non si considera radicale se il margine esofageo non è almeno di 1 cm<sup>25</sup>.

L'analgia peridurale postoperatoria riduce sensibilmente le complicanze, respiratorie e il leakage anastomotico, riducendo la mortalità perioperatoria<sup>26</sup>. L'esofagectomia palliativa è un'opzione rara che si può considerare solo in caso di sanguinamento e/o perforazione con impossibilità a trattamento chemioradioterapico (CRT). Nei pazienti con neoplasia localmente avanzata, ma resecabile e non metastatica (>cT2 e/o N positivo, comprese le metastasi linfonodali al tripode celiaco), la CRT preoperatoria e, per l'ADK anche la CT perioperatoria, aumentano la percentuale di resezioni radicali e la sopravvivenza globale rispetto alla sola chirurgia<sup>27-28</sup>. Il vantaggio della CRT nell'ADK va bilanciato con l'aumento della morbilità rispetto alla sola CT. Nessuna metodologia di ristadiatione è affidabile quanto la chirurgia nel definire la risposta al trattamento preoperatorio<sup>29</sup>; l'intervallo suggerito fra questo e la chirurgia è di 6-8 settimane<sup>30</sup>. La CRT definitiva è riservata ai pazienti con localizzazione all'esofago cervicale (entro 5 cm dallo sfintere esofageo superiore) e ai pazienti con SCC in risposta clinica completa con rischio chirurgico elevato (>5%)<sup>31</sup>.

Negli ADK con metastasi linfonodali un incremento della sopravvivenza

rispetto alla chirurgia è ottenibile anche con CRT adiuvante con 4 cicli di fluoro folati, la tolleranza è significativamente peggiore rispetto alla preoperatoria e solo il 60% dei pazienti è in grado di completare il trattamento senza modifiche<sup>32</sup>.

Le dosi di radioterapia associata alla chemioterapia variano da 41,4 a 45 Gy con frazioni di 1,8 Gy/die, sono previsti 50,4 Gy nel trattamento CRT definitivo.

Nei pazienti non operabili o non resecabili l'obiettivo del trattamento è eliminare la disfagia e i sintomi correlati alla neoplasia il più a lungo possibile. La CRT anche in questi pazienti offre una palliazione migliore con un raddoppio della mediana di sopravvivenza (MS 13 mesi) rispetto alla sola CT (8 mesi) o RT (7 mesi) o agli stent esofagei (7 mesi)<sup>33</sup>.

La chemioterapia di associazione standard è cisplatino e fluorouracile per 4 cicli sia per l'SCC che per l'ADK<sup>26</sup>, l'associazione di carboplatino e paclitaxel settimanale è meglio tollerata<sup>34</sup> ed efficace nell'aumentare la sopravvivenza con riduzione sia delle recidive locali che a distanza.

Nell'ADK se si sceglie la CT perioperatoria sono preferibili le combinazioni di platino e fluoropirimidine con 3 cicli prima dell'intervento e 3 dopo<sup>35</sup>. La CRT preoperatoria pur più tossica della sola CT preoperatoria<sup>36-37</sup> nell'insieme non è più tossica dell'intera CT perioperatoria.

Nei pazienti con ADK metastatico con Her-2 (15-30%) iperespresso in immunoistochimica (3+) o 2+ con conferma di amplificazione alla Fish, vi è un vantaggio in sopravvivenza associando il trastuzumab al cisplatino/fluoropirimidine<sup>38</sup>. Nella malattia metastatica rimangono efficaci le combinazioni con derivati del platino associate a fluorouracile o a taxani. Negli ADK in progressione dopo una prima linea di terapia il ramucirumab prolunga la sopravvivenza mediana rispetto al placebo da 3,8 a 5,2 mesi, e associato al paclitaxel rispetto al solo paclitaxel da 7,36 a 9,83 mesi<sup>39,40</sup>.

In entrambi gli isotipi, in presenza di recidiva locoregionale isolata non irradiata o al di fuori del campo del precedente trattamento, una CRT con campo limitato alla sede della recidiva può consentire un efficace controllo della malattia, anche utilizzando la stessa chemioterapia utilizzata in preoperatoria se c'era stata buona risposta.

## Bibliografia

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, Tokoyama T, Okuyama K, Takahashi H, Hasegawa Y, Higuchi S, Maruyama K, Shirakura K, Ishii H. Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1383-1387.
3. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research eds. Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer: A global perspective. Second Expert Report AICR: Washington DC. 2007.
4. He D, Zhang DK, Lam KY, Ma L, Ngan HY, Liu SS, Tsao SW. Prevalence of HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma in Chinese patients and its relationship to the p53 gene mutation. *Int J Cancer* 1997; 72: 959-964.
5. Cui R, Kamatani J, Takahashi A, Usami M, Hosono N, Kavaguchi T, Tsunoda T, Kamatani N, Kubo M, Nakamura Y, Matsuda K.. Functional variants in ADH1B and ALDH2 coupled with alcohol and smoking synergistically enhance esophageal cancer risk. *Gastroenterology* 2009; 137: 1768-1775.A
6. Kelsell DP, Risk JM, Leigh IM, Stevens HP, Ellis A, Hennes HC, Reis A, Weissenbach J, Bishop DT, Spurr NK, Field JK. Close mapping of the focal non-epidermolytic



- palmoplantar keratoderma (PPK) locus associated with esophageal cancer (TOC). *Hum Mol Genet* 1996; 5:857-860.
7. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds). *World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System, Fourth Edition*, IARC PRESS, Lyon 2010.
  8. Kruijpers EJ. Barrett Esophagus and life expectancy: implications for screening? *Gastroenterol* 2011; 7:689-691
  9. Cortley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008; 17: 352-8.
  10. Graham DY. The changing epidemiology of GERD: geography and helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1462-1470.
  11. The esophageal adenocarcinoma Genetics Consortium & The Wellcome Trust Case control Consortium: Common variant at the MHC locus and chromosome 16q24.1 predispose to Barrett's esophagus. *Nature Genetics* 2012;44: 1131-1138.
  12. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360(22):2277-88.
  13. Shaheen NJ, Peery AF, Overholt BF, Lightdale CJ, Chak A, Wang KK, et al. Biopsy depth after radiofrequency ablation of dysplastic Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2010;72(3):490-96 e1.
  14. Chennat J, Konda VJ, Ross AS, de Tejada AH, Noffsinger A, Hart J, et al. Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma--an American single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2009;104(11):2684-92.
  15. Palmes D, Bruwer M, Bader FG, Betzler M, Becker H, Bruch HP, et al. Diagnostic evaluation, surgical technique, and perioperative management after esophagectomy: consensus statement of the German Advanced Surgical Treatment Study Group. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396(6):857-66.
  16. Choi J, Kim SG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc* 2010;24(6):1380-6.
  17. Thurau K, Palmes D, Franzius C, Minin E, Senninger N, Juergens KU, et al. Impact of PET-CT on primary staging and response control on multimodal treatment of esophageal cancer. *World J Surg* 2011;35(3):608-16.
  18. Riedel M, Hauck RW, Stein HJ, Mounyam L, Schulz C, Schomig A, et al. Preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by esophageal cancer: a prospective study. *Chest* 1998;113(3):687-95.
  19. Ott K, Bader FG, Lordick F, Feith M, Bartels H, Siewert JR. Surgical factors influence the outcome after Ivor-Lewis esophagectomy with intrathoracic anastomosis for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a consecutive series of 240 patients at an experienced center. *Ann Surg Oncol* 2009;16(4):1017-25.
  20. Leuenberger M, Kurmann S, Stanga Z. Nutritional screening tools in daily clinical practice: the focus on cancer. *Support Care Cancer* 2010;18 Suppl 2:S17-27.
  21. Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S, Amerio ML, Biffi R, Caccialanza G, et al. The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients. *Support Care Cancer* 2012;20(8):1919-28.
  22. Kranzfelder M, Buchler P, Friess H. Surgery within multimodal therapy concepts for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): the MRI approach and review of the literature. *Adv Med Sci* 2009;54(2):158-69.
  23. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, Chen LQ, Schipper PH, Kesler KA, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2010;251(1):46-50.
  24. Sgourakis G, Gockel I, Radtke A, Musholt TJ, Timm S, Rink A, et al. Minimally invasive versus open esophagectomy: meta-analysis of outcomes. *Dig Dis Sci* 2010;55(11):3031-40.
  25. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007;246(6):992-1000; discussion 00-1.
  26. Michelet P, Roch A, D'Journo XB, Blayac D, Barrau K, Papazian L, et al. Effect of thoracic epidural analgesia on gastric blood flow after oesophagectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51(5):587-94.
  27. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1086-92.
  28. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27(6):851-6.
  29. Schneider PM, Metzger R, Schaefer H, Baumgarten F, Vallbohmer D, Brabender J, et al. Response evaluation by endoscopy, rebiopsy, and endoscopic ultrasound does not accurately predict histopathologic regression after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Ann Surg* 2008;248(6):902-8.
  30. Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002;183(3):274-9.
  31. Ott K, Lordick F, Molls M, Bartels H, Biemer E, Siewert JR. Limited resection and free jejunal graft interposition for squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus. *Br J Surg* 2009;96(3):258-66.
  32. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345(10):725-30.
  33. Sgourakis G, Gockel I, Karaliotas C, Moehler M, Schimanski CC, Schmidberger H, et al. Survival after chemotherapy and/or radiotherapy versus self-expanding met-

- al stent insertion in the setting of inoperable esophageal cancer: a case-control study. *BMC Cancer* 2012;12:70.
34. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366(22):2074-84.
  35. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.
  36. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(8):1996-2004.
  37. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4991-7.
  38. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687-97
  39. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-39
  40. WilkeH, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucitumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW); a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-1235.

## Utero

I tumori dell'utero per epidemiologia, fattori di rischio, istologia, storia naturale e terapia sono distinti in tumori della cervice e tumori del corpo.

### Fattori di rischio

#### Cervice

Il carcinoma della cervice uterina è al secondo posto nel mondo, dopo la mammella, tra i tumori che colpiscono le donne. Il fattore eziologico di questa neoplasia è costituito da un pool di ceppi ad alto rischio del Papilloma Virus umano<sup>1</sup> a trasmissione per via sessuale. La cancerogenesi è di lunga durata e il carcinoma rappresenta la fase evolutiva finale di una serie di lesioni a rischio progressivamente più alto, che particolarmente nelle fasi iniziali possono peraltro regredire spontaneamente. I fattori di rischio riguardano fundamentalmente tutte le condizioni di trasmissione del virus e di progressione delle lesioni premaligne. Queste condizioni sono favorite dal basso livello socio-economico (con scarso accesso alla prevenzione), numero di partner, giovane età di inizio dell'attività sessuale e parità.

Ulteriori fattori di rischio sono stati individuati negli stati immunodepressivi, nel fumo di sigaretta e nella contraccezione ormonale<sup>2</sup>.

Una componente familiare del rischio è stata riconosciuta, pur nella difficoltà di discriminare tra fattori propriamente genetici (immunodeficienza)<sup>3</sup> e condivisione di fattori ambientali<sup>4, 5, 6</sup>. La componente del rischio associata ai diversi gruppi sociali tende a non variare con la migrazione. Nella popolazione del mondo occidentale una sottostima dell'incidenza deriva dal numero di donne a cui è stato asportato l'utero per patologie non tumorali<sup>7</sup>. La percentuale di donne isterectomizzate varia per età, etnia e area geografica e rappresenta una significativa quota di popolazione "impossibilitata" ad ammalarsi, che

concorre alla riduzione del numero dei nuovi casi. L'istotipo squamocellulare è il più diffuso tra i carcinomi cervicali (oltre i 2/3 dei casi). L'adenocarcinoma rappresenta una forma meno frequente (13% in Italia).

### Corpo

Il carcinoma endometriale è tra i più frequenti tumori insorgenti nelle donne. In circa l'80% di queste lesioni l'iperestrogenismo gioca un ruolo fondamentale (contrariamente al progesterone) e caratterizza neoplasie di tipo endometrioidi, tendenzialmente bene o moderatamente differenziate, che insorgono al termine di un percorso cancerogenetico comprendente una serie di lesioni premaligne (iperplasia complessa, eventualmente con atipie).

I principali fattori di rischio di queste forme sono rappresentati da alto numero di cicli anovulatori, nulliparità, menopausa tardiva, obesità, diabete e ipertensione. Da ricordare in questo senso anche il ruolo della terapia ormonale estrogenica (non associata a progestinici), l'effetto paradossale dell'ormonoterapia con antagonisti degli estrogeni per il carcinoma mammario, e la stretta associazione con i (rari) tumori a cellule della granulosa e la (ancor più rara) sindrome dell'ovaio policistico<sup>8</sup>. Le neoplasie estrogeno-indipendenti si associano invece a scarsa differenziazione, insorgono in età più avanzata (menopausa), presentano differenziazioni in senso sieroso o a cellule chiare e non sono associate a pregressa iperplasia o displasia dell'endometrio<sup>9</sup>.

I tumori maligni mesenchimali più frequenti sono rappresentati dai leiomiomi e dalle neoplasie dello stroma endometriale; meno frequenti sono gli angiosarcomi e ancor più rari i tumori mesenchimali a differenziazione "estranea" alle strutture dell'utero. Il leiomioma costituisce il più frequente sarcoma uterino, insorge prevalentemente in donne adulte (intorno a 50 anni) e non sono riferite associazioni con i fattori di rischio legati all'insorgenza del carcinoma endometrioidi. I tumori dello stroma endometriale, molto più rari, insorgono generalmente in donne più giovani, rispetto a tutte le altre neoplasie maligne<sup>10</sup> e, quando di basso grado, condividono una traslocazione cromosomica ricorrente [t(7;17)(p15;q21)]<sup>11</sup>.

Da ricordare anche le (rare) forme miste epiteliali-mesenchimali, tra le quali la principale è rappresentata dal tumore misto maligno mulleriano (carcinosarcoma), ad insorgenza in età più anziana (intorno ai 65 anni)<sup>12</sup> e comportamento aggressivo. Tra i fattori di rischio per questo tipo di neoplasie si annoverano le radiazioni (irradiazione pelvica) e il possibile ruolo della terapia con antagonisti degli estrogeni nel carcinoma mammario<sup>13</sup>.

### Incidenza

Nell'intero corso della vita 1 donna su 170 contrarrà un carcinoma cervicale e 1 su 49 un tumore maligno (principalmente un carcinoma endometriale) del corpo dell'utero<sup>Tabella 2</sup>. Sono rispettivamente 2.100 (cervice) e 8.200 (corpo) i casi attesi nel 2015<sup>Tabella 3</sup>. I carcinomi endometriali costituiscono il quinto tumore maligno ad insorgenza più frequente nelle donne (5% di tutti i tumori)<sup>Tabella 4</sup>. Le forme cervicali occupano il quinto posto al di sotto dei 50 anni di età (4% di tutte le neoplasie di questa fascia), mentre i carcinomi endometriali sono al terzo posto tra i 50 e i 69 anni (7%)<sup>Tabella 11</sup>. L'incidenza dei carcinomi della cer-

vice uterina, di cui è diffusa da tempo la diagnosi precoce, è in costante calo nell'ultimo decennio (-2,9%/anno), mentre le forme endometriali mostrano una lieve tendenza all'aumento (+0,7%/anno)<sup>Figura 15</sup>. Tra Nord e Sud Italia non si osservano differenze né per le forme cervicali né per quelle endometriali<sup>Tabella 23</sup>.

### Mortalità

Nella popolazione femminile italiana si stima che per riscontrare un decesso per tumore dell'utero sia necessario seguire per tutta la vita 129 donne<sup>Tabella 8</sup>. Dalle statistiche di mortalità è storicamente nota la difficoltà nel discriminare la sottosede (cervice, corpo) nei decessi per tumori dell'utero. La mortalità globale per queste neoplasie è in ogni caso stabilmente in calo negli ultimi due decenni (-1,4%/anno)<sup>Figura 15</sup>. Contrariamente ad altri tipi di neoplasie, la mortalità per carcinomi dell'utero presenta valori più elevati al Sud rispetto al Nord-Italia (+22%)<sup>Tabella 20</sup>.

### Sopravvivenza

La probabilità di sopravvivenza a 5 anni per i carcinomi cervicali è aumentata negli ultimi 20 anni di 8 punti percentuali (dal 63 al 71%), mentre per i carcinomi endometriali è passata dal 73 al 77%.

Superato il primo anno dalla diagnosi la probabilità di sopravvivere per altri 1 e 5 anni aumenta notevolmente per tutte e due le sedi (dal 77% al 92% per la cervice, dall'82% al 92% per il corpo)<sup>Tabella 14</sup>.

Tra le diverse aree del Paese non si rilevano significative differenze nella sopravvivenza (a 5 anni) per tumori cervicali (compresa tra il 70% del Centro e il 65% del Sud-Isole), mentre per il corpo dell'utero si passa dal 78% del Nord-Ovest al 71% del Sud<sup>Tabella 26</sup>.

### Prevalenza

In Italia sono poco più di 60.000 le donne con pregressa diagnosi di carcinoma cervicale. Le strategie di prevenzione, da tempo diffuse, fanno sì che solo il 7% si trovi a meno di due anni dalla diagnosi, un 13% tra i 5 e 10 anni e ben il 50% oltre i 20 anni. La proporzione di donne prevalenti è massima oltre i 75 anni di età (607 x 100.000 residenti) 1,4 volte più della proporzione tra i 60 e i 75 anni e 2,4 volte più di quella tra i 40 e i 59 anni. La proporzione di donne con pregressa diagnosi di tumore della cervice dell'utero segue nel Paese un gradiente Nord-Sud (247 x 100.000 nel Nord-Ovest, 205 nel Nord-Est, 192 al Centro e 163 nel Sud Isole).

Per quanto riguarda i tumori del corpo dell'utero sono oltre 110.000 le donne attualmente in vita che hanno ricevuto in passato questa diagnosi: il 13% è attualmente a meno di 2 anni dalla diagnosi, il 17% è tra i 2 e 5 anni e il 48% ha oltrepassato i 10 anni dall'insorgenza di malattia. Le proporzioni di persone prevalenti variano con l'età: oltre i 75 anni 1.139 donne ogni 100.000 sono in queste condizioni, 1,4 volte più della fascia 60-75 anni e 4,7 volte più che dai 45 ai 59 anni. Tra le varie aree del Paese non si riscontra per questa sede un netto gradiente geografico (400 x 100.000 nel NO, 369 nel NE, 341 al Centro), soltanto nel Sud-Isole la proporzione di donne con anamnesi positiva per questa malattia è sensibilmente minore (270 x 100.000)<sup>14</sup>.

## Diagnosi precoce

### Cervice

La diagnosi precoce rappresenta l'arma più efficace nella prevenzione del carcinoma della cervice uterina. In Italia la diffusione del Pap-test a livello spontaneo a partire dagli anni '60 e, soprattutto, l'avvio dei programmi di screening organizzato, negli ultimi due decenni, hanno rappresentato il principale fattore di riduzione dell'incidenza e ancor più della mortalità per questa neoplasia. I programmi di screening regionali coprono attualmente (dati 2012) l'84% della popolazione femminile in età 25-64 anni, con un 77% di donne che ricevono effettivamente la lettera d'invito<sup>15</sup>.

La lunga fase preclinica della malattia e la possibilità di asportare le lesioni precancerose, che ne caratterizzano la progressione, costituiscono i punti di forza di questo programma di prevenzione secondaria che raggiunge un rapporto costo/beneficio estremamente favorevole.

Il carcinoma della cervice uterina riconosce nella displasia severa (H-SIL) la sua lesione preneoplastica. Più del 90% dei casi asintomatici di H-SIL può essere accertato in fase preclinica con l'esame citologico del Pap-test ottenuto direttamente dalla cervice. La presenza di un Pap-test alterato richiede un'ulteriore valutazione sulla base della diagnosi descrittiva del Pap-test e dei fattori di rischio della paziente. Le lesioni cervicali sospette devono essere sempre biopsiate. Se non c'è una lesione chiaramente invasiva, può essere utilizzata la colposcopia per identificare le aree che richiedono una biopsia e per localizzare la lesione. La biopsia guidata dalla colposcopia, di solito, fornisce un'evidenza clinica sufficiente per una diagnosi accurata. Se la valutazione colposcopica non è soddisfacente o è inconcludente, è necessaria una biopsia con conizzazione della cervice, eseguita mediante escissione con ansa (Loop Electrical Excision Procedure, LEEP), con il laser o con il bisturi a lama fredda. Queste procedure consentono inoltre l'eradicazione della quasi totalità delle lesioni preinvasive e di una discreta quota di carcinomi in fase iniziale.

L'antigene SCC (squamous cell carcinoma) è l'unico marcatore utilizzato non per la diagnosi ma per il controllo dell'evoluzione clinica di malattia<sup>16</sup>.

Il test per la ricerca del DNA di ceppi di HPV ad alto rischio è stato fino a poco tempo fa solo marginalmente utilizzato dai programmi di screening per follow-up post-trattamento di lesioni intraepiteliali e post-colposcopia negativa o come triage nei quadri citologici di basso grado o incerto significato. Diversi studi e trial di popolazione hanno tuttavia evidenziato una maggiore sensibilità del test HPV nell'individuazione di lesioni CIN2+ rispetto al Pap-test<sup>17-18</sup>, con una riduzione di lesioni al round successivo, ancora maggiore per i cancri invasivi<sup>19</sup>. Oltre alla maggiore protezione, i trial hanno evidenziato che l'uso del test HPV come primo test di screening, con triage citologico ed eventualmente colposcopia in caso di citologia positiva conserva la stessa efficacia dei protocolli tradizionali, ma con minore tasso di accertamenti non necessari. Non è invece emerso alcun vantaggio dell'uso dell'HPV test in parallelo con il Pap-test tradizionale. Attualmente in Europa diversi documenti di indirizzo propongono l'HPV test come test primario (Linee Guida in corso di pubblicazione) e in Italia tale protocollo è al vaglio della Conferenza Stato-Regioni per la sua adozione a

livello nazionale. Diverse Regioni stanno riprogrammando o hanno già riprogrammato in questo senso i loro programmi di screening anche in funzione di una maggiore efficienza<sup>20</sup>.

La vaccinazione contro i ceppi di HPV correlati allo sviluppo di carcinoma rappresenta un'ulteriore strategia per limitare prospetticamente l'incidenza delle lesioni premaligne e maligne della cervice uterina. La campagna vaccinale per l'HPV è offerta da alcuni anni alle ragazze dodicenni di tutte le Regioni d'Italia (e localmente anche a fasce di età successive), a partire dalla coorte di nascita 1997: la sua copertura varia da Regione a Regione e tra le diverse coorti di nascita<sup>21</sup>.

### Corpo

Il carcinoma endometriale raramente è asintomatico. Il sintomo d'esordio è rappresentato dalla perdita ematica atipica. In presenza di questo sintomo l'incidenza di carcinoma dell'endometrio, in menopausa, oscilla tra l'8 ed il 10%.

La precocità del sintomo fa in modo che il 70% dei tumori endometriali sia diagnosticato quando la lesione è ancora confinata all'utero. Una percentuale variabile tra il 2,2% e il 3,1% dei carcinomi dell'endometrio rimane per lungo tempo asintomatico; in questi casi la diagnosi è accidentale e viene effettuata su tumori occulti durante autopsie di donne morte per cause non legate alla patologia neoplastica.

In premenopausa le perdite ematiche atipiche sono di più difficile interpretazione, anche perché spesso si tende a sottovalutare il sintomo e quindi la diagnosi risulta spesso non tempestiva. L'esame ecografico transvaginale consente uno studio più accurato della rima endometriale rispetto all'ecografia sovrapubica transaddominale.

In postmenopausa l'endometrio è atrofico, per cui il rilievo di un endometrio ispessito può essere riscontrato in presenza di polipi, iperplasia endometriale e carcinomi del corpo dell'utero. Se lo spessore dell'endometrio è < 4 mm il rischio di iperplasia endometriale è minimo e non dovrebbero essere praticate indagini invasive. In caso di perdita ematica atipica in postmenopausa è mandatoria l'acquisizione di una biopsia della cavità endometriale.

In caso di riscontro di ispessimento della rima endometriale all'esame ecografico e in caso di comparsa di perdite ematiche atipiche in menopausa, l'esame diagnostico d'elezione è rappresentato dall'isteroscopia, che consente, in regime ambulatoriale, la visualizzazione diretta del canale cervicale e della cavità uterina con la possibilità di eseguire biopsie mirate<sup>22</sup>.

## Terapia

### Cervice

In generale, gli stadi precoci di malattia possono essere trattati con la sola chirurgia mentre quelli localmente avanzati necessitano di un approccio integrato di radio-chemioterapia o di chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia. In particolare nei carcinomi microinvasivi, per lo stadio IA1 l'opzione di scelta è l'isterectomia semplice. In caso di desiderio di conservazione della fertilità la sola conizzazione può essere una valida alternativa<sup>23</sup>.

La terapia dello stadio IA2 e dello stadio IA1 in presenza di coinvolgimento degli spazi linfovascolari, visto il rischio di coinvolgimento linfonodale, è rappresentata dall'isterectomia con linfoadenectomia pelvica ed eventualmente paraortica. L'opzione conservativa per le pazienti desiderose di prole in questo caso prevede una ampia conizzazione con la linfoadenectomia<sup>24</sup>.

In caso di malattia più avanzata (stadio IB1, IIA), si può considerare sia l'opzione chirurgica che la radioterapia. La scelta viene quindi condizionata dalle caratteristiche della paziente. I vantaggi della chirurgia includono un tempo di trattamento relativamente breve, la possibilità di una valutazione patologica della malattia volta ad una migliore identificazione dei fattori prognostici, la conservazione delle ovaie nelle donne giovani e l'assenza degli effetti collaterali, anche a lungo termine della radioterapia, come la stenosi vaginale, cistiti e enteriti postattiniche.

Dati recenti, in pazienti fortemente motivate alla preservazione della fertilità, in stadio IB1 con volume di malattia <2 cm, consentono strategie chirurgiche conservative (ampia conizzazione) a condizione che una stadiazione chirurgica adeguata del retroperitoneo (linfoadenectomia) documenti l'assenza di positività linfonodale. Negli stadi localmente avanzati (stadi IB2, IIA con dimensione del tumore >4 cm, III e IVA), il trattamento raccomandato è la radio-chemioterapia concomitante con l'utilizzo di regimi a base di platino come radiosensibilizzante seguita da brachiterapia<sup>25</sup>.

La chemioterapia neoadiuvante seguita da isterectomia radicale e linfoadenectomia pelvica e paraortica rappresenta un approccio possibile con risposte sovrapponibili alla radioterapia sebbene una radioterapia adiuvante dopo chirurgia risulti un trattamento necessario in una percentuale di pazienti variabile dal 30 al 50%. Uno studio randomizzato recentemente pubblicato riporta un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale in pazienti con carcinoma della cervice uterina localmente avanzato sottoposte a radiochemioterapia concomitante seguita da chemioterapia sistemica verso un gruppo di controllo sottoposto alla sola radio-chemioterapia concomitante. Lo studio randomizzato confermativo AUTBACK è in corso. Nella malattia metastatica (stadio IVB), l'approccio terapeutico è di sola palliazione e prevede l'utilizzo di platino associato a taxani o a inibitori della topoisomerasi. L'eviscerazione è il trattamento di scelta in caso di recidiva o persistenza di malattia pelvica centrale dopo la radioterapia-chemioterapia convenzionale (National Comprehensive Cancer Network, 2009).

Uno studio recentemente pubblicato ha dimostrato come l'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia con carboplatino-paclitaxel aumenti di circa 3 mesi la sopravvivenza libera da progressione (5,9 vs 8,2 mesi; HR 0,67) e di circa 4 mesi la sopravvivenza globale (13,3 vs 17 mesi; HR 0,71) rispetto alla sola chemioterapia<sup>26</sup>. Il trattamento con il farmaco antiangiogenetico si accompagna ad un aumento di rischio di ipertensione arteriosa (25%), fistole (6%) ed eventi tromboembolici (8%) che vanno controbilanciati con l'efficacia ed i costi del trattamento. Sulla base di questo studio il bevacizumab ha ricevuto l'indicazione in combinazione alla chemioterapia con cisplatino e paclitaxel per il trattamento della malattia avanzata e recidivante.

## Corpo

Rispetto alla presenza di alcuni fattori prognostici (grado di infiltrazione miometriale, grado di differenziazione, dimensioni del tumore, presenza di emboli vascolari e/o linfatici, metastasi linfonodali, istotipo, infiltrazione del canale cervicale) i tumori dell'endometrio si dividono in classi di rischio bene definite. *Basso rischio*: tumori che infiltrano il miometrio per <50% del suo spessore totale, bene o moderatamente differenziati (stadio FIGO IA G1-G2) *Rischio intermedio*: tumori scarsamente differenziati che infiltrano il miometrio per <50% del suo spessore totale o tumori bene o moderatamente differenziati che infiltrano il miometrio per >50% del suo spessore totale (stadi FIGO IA G3 o IB G1-G2). *Alto rischio*: tumori scarsamente differenziati che infiltrano il miometrio per >50% del suo spessore totale, 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 (istotipi speciali) indipendentemente dal grado di infiltrazione, grado di differenziazione e stadio.

La terapia si basa su un trattamento primario chirurgico, seguito nei casi a rischio intermedio e alto, da un trattamento complementare o adiuvante. L'intervento di scelta è rappresentato dall'isterectomia totale extra-fasciale eseguito per via laparoscopica negli stadi iniziali o addominale negli stadi avanzati con annessiectomia bilaterale e colpectomia del terzo superiore della vagina. La linfoadenectomia nel cancro dell'endometrio è importante per una corretta stadiazione, ma il suo ruolo terapeutico è controverso; recenti evidenze suggeriscono un ruolo terapeutico negli stadi ad alto rischio ma non in quelli a rischio basso-intermedio<sup>27</sup>.

La radioterapia ha subito un importante ridimensionamento delle indicazioni nel trattamento adiuvante dei tumori dell'endometrio dopo la pubblicazione, negli ultimi anni, di una serie di studi randomizzati che non riconoscono alcun ruolo alla radioterapia nell'aumento della sopravvivenza globale ma solo una riduzione del rischio locale di recidiva. Lo stato dell'arte del trattamento radioterapico adiuvante dei tumori dell'endometrio è riportato nella fig. 1<sup>28</sup>. Nelle pazienti a rischio intermedio lo studio Portec 2<sup>29</sup> che ha confrontato la radioterapia esterna con la brachiterapia, ha sancito quest'ultima come nuovo standard di trattamento sulla base dello stesso outcome oncologico a prezzo di una ridotta tossicità e una migliore qualità di vita. In questo stesso setting di pazienti la recente presentazione durante il congresso della Società Internazionale di Ginecologia Oncologica (SGO) dello studio GOG 249 non ha dimostrato il beneficio dell'aggiunta della chemioterapia alla brachiterapia vs il trattamento standard che negli Stati Uniti è rappresentato dalla RT esterna, per cui ad oggi si ritiene non indicato il trattamento con chemioterapia nelle pazienti a rischio intermedio e intermedio alto<sup>30</sup>.

Le pazienti ad alto rischio hanno un rischio del 58% di morire di malattia entro i 5 anni dalla diagnosi e un rischio del 31% di sviluppare metastasi a distanza. In queste pazienti la scelta di una chemioterapia sistemica, in combinazione alla radioterapia, aumenta la sopravvivenza globale, la sopravvivenza libera da progressione e riduce significativamente il rischio di sviluppare una recidiva di malattia fuori dalla pelvi.



Per quanto riguarda la scelta del trattamento chemioterapico i farmaci più attivi sono rappresentati dal cisplatino, dalla doxorubicina e dal paclitaxel con percentuali di risposte obiettive al trattamento superiori al 20%. Tra gli schemi di polichemioterapia lo schema con cisplatino, adriamicina e paclitaxel molto attivo ma altrettanto tossico è stato sostituito con la combinazione carboplatino-paclitaxel che ha dimostrato pari efficacia ma ridotta tossicità (GOG 209). La combinazione di radio- e chemioterapia può rappresentare una valida strategia per migliorare sia il controllo locale che a distanza della malattia, specie nelle pazienti non stadiate correttamente, cioè non sottoposte a linfadenectomia e di cui si ignora le reale categoria di rischio. Alcuni studi hanno dimostrato che l'aggiunta della chemioterapia alla radioterapia può essere un approccio valido e ben tollerato. Uno studio attualmente in corso, e di cui si aspettano con interesse i risultati, randomizza pazienti con carcinoma dell'endometrio ad alto rischio di recidiva IA G3 con infiltrazione degli spazi linfovaskolari, IB G3, II-III ogni G, non stadiate chirurgicamente, a ricevere un trattamento adiuvante con solo radioterapia vs un braccio sperimentale costituito dalla radio-chemioterapia concomitante seguita dalla chemioterapia (PORTEC 3).

Il trattamento di scelta dei sarcomi dell'utero è rappresentato dall'isterectomia, mentre non abbiamo dati che l'annessiectomia bilaterale aumenti la sopravvivenza (sebbene dal 40 al 70% dei leiomiomas esprimano recettori per estrogeni e progesterone) per cui in donne in età premenopausale l'annessiectomia non è mandatoria. Il morcellamento dell'utero durante l'isterectomia laparoscopica è un fattore prognostico negativo per la sopravvivenza tanto che l'FDA e la Società Italiana di Ginecologia Oncologica si sono espresse controindicando l'uso della chirurgia laparoscopica nel trattamento dei miomi uterini. La linfadenectomia non è generalmente raccomandata visto il basso rischio di metastasi linfonodali, ma l'asportazione di linfonodi sospetti o aumentati di volume è obbligatoria durante l'intervento di citoriduzione<sup>31</sup>.

Il leiomiomasarcoma è ritenuto un sarcoma di alto grado con una prognosi generalmente sfavorevole (il rischio di recidiva anche nel tumore allo stadio I confinato all'utero supera il 50%); inoltre in circa 1/3 dei tumori apparentemente in stadio I è presente malattia extrauterina, per cui una TC o una PET postoperatoria è necessaria prima di ogni decisione sulla strategia adiuvante. Per le pazienti senza evidenza di malattia dopo l'isterectomia per leiomiomasarcomi confinati all'utero (stadio I) non c'è evidenza che un trattamento adiuvante migliori la prognosi; la radioterapia non ha dimostrato di impattare né sul controllo locale di malattia né sulla sopravvivenza e pertanto non vi è indicazione a proporla. Visto l'elevato rischio di recidiva anche nello stadio iniziale e l'assenza di efficacia della radioterapia nel controllo della recidiva, da più parti si fa strada l'idea che il trattamento sistemico vada proposto nelle pazienti ad alto rischio.

Studi di fase II, non controllati, suggerirebbero un allungamento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) nelle pazienti trattate con chemioterapia adiuvante e, al momento, è in corso uno studio randomizzato internazionale di fase III che confronta 8 cicli di chemioterapia adiuvante (4 cicli di adriamicina seguiti da 4 cicli di gemcitabina-docetaxel) verso la sola osservazione e che

chiarirà il ruolo della chemioterapia adiuvante nel trattamento dei leiomiiosarcomi uterini al primo stadio<sup>32</sup>.

Nelle pazienti con malattia localmente avanzata e completamente resecata chirurgicamente, le opzioni variano dalla sola osservazione (con trattamento alla ripresa di malattia) alla radioterapia, alla terapia ormonale, alla chemioterapia adiuvante. In questi casi la decisione sul tipo di strategia deriva da un algoritmo decisionale che si basa fondamentalmente sul rapporto rischi/benefici dei trattamenti e che tiene conto della preferenza della paziente, della sua età e comorbidità, oltre che di caratteristiche proprie della malattia come lo stato recettoriale, il grado e le sedi della malattia.

Uno studio francese recentemente pubblicato stabilisce che la chemioterapia postoperatoria in aggiunta alla radioterapia in pazienti con sarcomi uterini stadio I-III migliora la sopravvivenza libera da progressione a 3 anni rispetto alla sola radioterapia (41 vs 55%,  $p = 0,048$ ) e questa è al momento l'unica evidenza randomizzata sull'utilità della chemioterapia adiuvante nei sarcomi uterini<sup>33</sup>.

Nella malattia non resecabile chirurgicamente non c'è una singola definita strategia chemioterapica e le varie opzioni terapeutiche (doxorubicina monoterapia, doxorubicina-ifosfamide, gemcitabina monoterapia e gemcitabina-docetaxel) devono essere valutate alla luce della schedula di trattamento, della tossicità, delle comorbidità della paziente e del volume di malattia. Opzioni per la seconda linea sono rappresentate dalla trabectedina, dal pazopanib, dalla dacarbazina e dalla temozolamide.

Recenti evidenze scientifiche suggeriscono che possa esistere una maggiore o minore sensibilità ai farmaci rispetto alle singole istologie dei sarcomi: in questa visione l'ifosfamide e il taxotere sembrerebbero meno attivi nei leiomiiosarcomi uterini della gemcitabina e delle antracicline<sup>34</sup>.

L'ormonoterapia con inibitori dell'aromatasi può rappresentare una opzione terapeutica per i leiomiiosarcomi a decorso indolente che esprimono recettori per estrogeni e/o progesterone. La metastasectomia della recidiva di malattia, a condizione che garantisca l'asportazione totale del tumore, sembra impattare sulla sopravvivenza specie nelle lesioni singole (polmonari prevalentemente) o di numero limitato e con lunghi intervalli liberi da malattia. Non abbiamo dati sulla opportunità di un trattamento adiuvante dopo metastasectomia, per cui in casi di completa radicalità l'approccio più condiviso è di sola osservazione<sup>35</sup>.

Il *carcinosarcoma*, il secondo per frequenza dopo il leiomiiosarcoma tra i sarcomi uterini, è oggi ritenuto più simile ad un tumore epiteliale indifferenziato, che ad una neoplasia con una componente bifasica epiteliale e mesenchimale. Essendo tumori con elevato rischio di metastatizzazione peritoneale e linfonodale l'approccio chirurgico deve prevedere oltre all'isterectomia e annessiectomia bilaterale, l'omentectomia e la stadiazione completa del peritoneo e retroperitoneo. Essendo ritenuti tumori endometriali di tipo 2 e come tali ad alto rischio, il trattamento chemioterapico adiuvante è mandatorio anche al primo stadio di malattia e le opzioni chemioterapiche di prima linea comprendono la combinazione cisplatino-ifosfamide o carboplatino-paclitaxel. La radioterapia sembra avere un ruolo nel controllo locale di malattia in quanto riduce la recidiva locale ma non impatta sulla sopravvivenza; questo dato però

non è confermato in tutti gli studi e il suo utilizzo dovrebbe essere discusso con la paziente in un rapporto rischi/benefici del trattamento<sup>36</sup>.

Il *sarcoma dello stroma endometriale* (ESS) di basso grado rappresenta il 20% circa dei sarcomi uterini; è una neoplasia a comportamento clinico indolente con sopravvivenze a 5 anni riportate >90%. Tipicamente è caratterizzato dalla traslocazione cromosomiale t(7:17)(p15;q21), che dà origine ad un gene di fusione JAZF1/JJAZ1. L'isterectomia è il trattamento di scelta e, sebbene gli ESS siano ritenuti tumori ormonosensibili (esprimono recettori per estrogeni e/o progesterone in circa il 100% dei casi), dati recenti sembrano non attribuire un ruolo terapeutico alla annessiectomia, che può essere presa in considerazione nelle pazienti giovani a basso rischio.

Il ruolo della linfadenectomia è controverso: sebbene siano ritenute neoplasie con uno spiccato linfotropismo, il rischio di metastasi linfonodali varia negli studi dal 7% al 19% ed inoltre la linfadenectomia sistematica non sembra conferire un vantaggio terapeutico per cui oggi la linfadenectomia di routine non è indicata tranne in casi di linfonodi sospetti o ingranditi<sup>37</sup>.

Il trattamento adiuvante è non del tutto definito: la radioterapia sembra impattare minimamente sul controllo locale di malattia e per niente sulla sopravvivenza, per cui non c'è indicazione ad un trattamento radioterapico adiuvante in queste pazienti<sup>38</sup>. Vista l'elevata presenza di recettori per estrogeni e progesterone e la buona tollerabilità delle terapie ormonali, in molti centri si consiglia la terapia ormonale con progesterone e inibitori dell'aromatasi (per 2 anni) nelle pazienti con ESS dopo chirurgia radicale anche alla luce di dati recenti che documentano una riduzione del tasso di recidiva e un trend (non significativo) di miglioramento della sopravvivenza nelle pazienti trattate rispetto al braccio di sola osservazione. Nelle pazienti con malattia metastatica e in quelle con recidiva (la recidiva può intervenire nel 36-56% delle pazienti in stadio iniziale a un tempo variabile di 9-65 mesi), vista la natura indolente della malattia, una citoriduzione ottimale seguita da una ormonoterapia adiuvante sembra conferire un vantaggio di sopravvivenza. La chemioterapia rimane una opzione di rescue nelle pazienti ormono-non responsive al fallimento di ogni strategia ormonale; i farmaci più utilizzati sono doxorubicina +/- dacarbazina con possibilità di risposta del 18-20%<sup>39</sup>.

I *sarcomi stromali di alto grado* sono caratterizzati dalla proteina di fusione YWHAE-FAM22 che conferisce al sarcoma le caratteristiche di una malattia di alto grado con un comportamento clinico più aggressivo per cui si suggerisce un trattamento chemioterapico con gli stessi farmaci attualmente utilizzati nei sarcomi indifferenziati dei tessuti molli<sup>39-41</sup>.

I *sarcomi indifferenziati* sono tumori ad elevata aggressività. La chirurgia citoriduttiva (istero-annessiectomia bilaterale) seguita da chemioterapia è la strategia di scelta. La scelta del trattamento chemioterapico segue le stesse indicazioni dei sarcomi indifferenziati dei tessuti molli<sup>39-41</sup>.

L'*adenosarcoma uterino* rappresenta il 5% dei sarcomi uterini; è un tumore caratterizzato da una componente epiteliale benigna e una componente stro-

male che è generalmente rappresentata dal sarcoma stromale di basso grado, sebbene vi siano forme con componenti omologhe o eterologhe di sarcomi di alto grado. Quando la componente sarcomatosa è superiore al 25% (*sarcomatous overgrowth*), questi tumori, che normalmente si comportano come sarcomi di basso grado a comportamento indolente, esprimono una caratteristica di maggiore aggressività che si associa ad una prognosi infausta di malattia. La chirurgia (istero-annessiectomia bilaterale) rappresenta il trattamento di scelta. Il rischio di metastasi linfonodali è di circa il 3% e pertanto una linfadenectomia sistematica non è richiesta<sup>36</sup>.

Fattori di rischio per la recidiva sono rappresentati dalla infiltrazione miometriale profonda (rischio di recidiva 25%), dalla invasione linfovaskolare, dalla *sarcomatous overgrowth* (rischio di recidiva 44%), dalla diffusione di malattia fuori dall'utero (rischio di recidiva 25%) e dalla presenza di una componente eterologa nel tumore primitivo<sup>40</sup>. Dato che nella maggior parte dei casi la componente stromale è rappresentata dall'ESS, la gestione della malattia adiuvante (in presenza di fattori di rischio)/metastatica in queste pazienti è simile a quella degli ESS, mentre nelle pazienti in cui una *sarcomatous overgrowth* è documentata, la chemioterapia è ritenuta la strategia di scelta con farmaci e schedule simili a quelle utilizzate per i sarcomi indifferenziati<sup>42</sup>.

## Bibliografia

1. International Agency for Research on Cancer. IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Human Papillomaviruses. IARC Lyon 1995 (updated 1997). <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol64/volume64.pdf>
2. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2004;90:1787-1791.
3. Hemminki K, Dong C, Vaittinen P. Familial risks in cervical cancer: is there an hereditary component? *Int J Cancer* 1999;82:775-781.
4. Hemminki K, Li X, Mutanen P. Familial risks in invasive and in situ cervical cancer by histological type. *Eur J Cancer Prev* 2001;10:83-9.
5. Couto E, Hemminki K. Heritable and environmental components in cervical tumors. *Int J Cancer*. 2006;119:2699-2701.
6. Hemminki K, Chen B. Familial risks for cervical tumors in full and half siblings: etiologic apportioning. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1413-4.
7. Redburn JC, Murphy MFG. Hysterectomy prevalence and adjusted cervical and uterine cancer rates in England and Wales. *Brit J Obstet Gynaecol* 2001;108:388-95.
8. Tavassoli F.A., Devilee P. [Eds.]: World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003.
9. Cirisano FD Jr., Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR, Synan IS, Soper JT, Clarke-Pearson DL. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 55-65.
10. De Fusco PA, Gaffey TA, Malkasian GD Jr., et al. Endometrial stromal sarcoma: review of Mayo Clinic experience, 1945-1980. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 8-14.
11. Li H, Wang J, Ma X, Sklar J. Gene fusions and RNA splicing in normal and neoplastic human cells. *Cell Cycle*. 2009; 8: 218-222.
12. Dinh TV, Slavin RE, Bhagavan BS, et al. Mixed müllerian tumors of the uterus: a clinicopathologic study. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 388-392.
13. Uehara T, Onda T, Togami S, et al. Prognostic impact of the history of breast cancer and of hormone therapy in uterine carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2012; 22:280-285.
14. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto AIRTUM 2010: La prevalenza dei tumori in Italia, Persone che convivono con un tumore, lungosopravvivenuti e guariti. *Epidemiol Prev* 2010; 34(suppl. 2): 70-71.
15. Osservatorio nazionale Screening. <http://www.osservatorionazionalecreening.it/content/i-numeri-degli-screening>
16. Jeong BK, Choi DH, Huh SJ, et al. The role of squamous cell carcinoma antigen as a prognostic and predictive factor in carcinoma of uterine cervix. *Radiat Oncol J*. 2011;29:191-8.
17. 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.
18. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkmaans NW, Heideman DA, Kenter GG, Cuzick J, Snijders PJ, Meijer CJ. 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.
  19. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al.; 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.
  20. Giorgi Rossi P. HPV test come test primario di screening: perché, come e quando? E i costi?
  21. Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 30/06/2012 - Rapporto semestrale. Documento a cura del CNESPS-ISS, in collaborazione con il Coordinamento Interregionale della Sanità Pubblica (a cura di Cristina Giambi, Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del NESPS, ISS. [http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento\\_HPV\\_30062012\\_validato.pdf](http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HPV_30062012_validato.pdf)).
  22. Lopez M. *Oncologia Medica Pratica*. Società Editrice Universo II edizione 2005, Tumori ginecologici pp 1439-49
  23. Burghardt E & Holzer E. Diagnosis and treatment of micro-invasive carcinoma of the cervix uteri. *Obstet Gynecol* 1977; 49:641-653.
  24. Shepherd JH, Crawford RAF & Oram DH. Radical trachelectomy: a way to preserve fertility in the treatment of early cervical cancer? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 912-916.
  25. Song S, Rudra S, Hasselle MD, et al. The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy. *Cancer*. 2013 Jan 15;119(2):325-31.
  26. Tewary K, Sill M, Long III H, et al. Improved Survival with Bevacizumab in advanced Cervical Cancer. *NEJM* 2014 Feb 20; 370 (8): 734-43.
  27. May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010 Jan 20; (1): CD007585 Review.
  28. National Comprehensive Cancer Network. *Clinical Practice Guidelines in Oncology in Endometrial Cancer*, 2011.
  29. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al; PORTEC Study Group. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet*. 2010 ;375:816-23.
  30. McMeekin DS, Filiaci G, Aghajanian C, et al. GOG 249: A Randomized Phase III Trial of Pelvic Radiation Therapy versus Vaginal Cuff Brachytherapy followed by Paclitaxel/Carboplatin Chemotherapy in patients with High-Risk, Early Stage Endometrial Cancer: A Gynecologic Oncology Group Trial. 45<sup>o</sup> Annual Meeting of Women's Cancer, SGO2014, Tampa.
  31. Chiang S, Oliva E. Recent developments in uterine mesenchymal neoplasms. *Histopathology*. 2013 ;62:124-37.
  32. Reichardt P. The treatment of uterine sarcomas. *Ann Oncol*. 2012 ;23 (Suppl 10):x151-7.
  33. Pautier P, Floquet A, Gladieff L, et al. A randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with doxorubicin, ifosfamide and cisplatin followed by radiotherapy versus radiotherapy alone in patients with localized uterine sarcoma. A study of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2013 ; 24: 1099-104.
  34. Casali PG. Histology- and non-histology-driven therapy for treatment of soft tissue sarcomas. *Ann Oncol*. 2012 Sep;23 Suppl 10:167-9.
  35. Tropé CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol*. 2012 ;51:694-705.
  36. Shah SH, Jagannathan JP, Krajewski K, O'Regan KN, George S, Ramaiya NH. Uterine sarcomas: then and now. *AJR Am J Roentgenol*. 2012 ;199:213-23.
  37. Nam JH. Surgical treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 ;25:751-60.
  38. Sampath S, Gaffney DK. Role of radiotherapy treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 ;25:761-72.
  39. Hensley ML. Role of chemotherapy and biomolecular therapy in the treatment of uterine sarcomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011 ;25:773-82.
  40. García-Martínez E, Egea Prefasi L, García-Donas J, et al. A. Current management of uterine sarcomas. *Clin Transl Oncol*. 2011 ;13:307-14.
  41. Naaman Y, Shweiky D, Ben-Shachar I, et al. Uterine sarcoma: prognostic factors and treatment evaluation. *Isr Med Assoc J*. 2011 ;13:76-9.
  42. Seddon BM, Davda R. Uterine sarcomas--recent progress and future challenges. *Eur J Radiol*. 2011 ;78:30-40.

## Melanoma

---

### Fattori di rischio

Circa l'85% dei melanomi cutanei che insorgono annualmente nel mondo interessano le popolazioni di Nord-America, Europa e Oceania<sup>1</sup>. La sua incidenza varia sensibilmente tra le diverse aree del mondo predominando nella razza Caucasica. 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<sup>2</sup>: tra i fattori genetici e fenotipici responsabili del 10-15% dei melanomi cutanei si annoverano il fototipo cutaneo chiaro, il numero totale di nevi ed in particolare di nevi displastici, la storia familiare di melanoma per la quale è stata invocata la mutazione ereditaria di un gene oncosoppressore (CDKN2A)<sup>3</sup> e di una lunga serie di alterazioni genetiche determinanti una minor attività dei fattori oncosoppressori legati al gene RB o legati alla produzione di melanina (recettore della melanocortina-1, alterazioni del gene della tirosinasi)<sup>4</sup>. Anche gli stati di immunodeficienza costituiscono un fattore di rischio personale.

Il più importante fattore di rischio ambientale è stato identificato nell'esposizione a raggi UV sia in rapporto alle dosi assorbite che al tipo di esposizione (intermittente più che cronica) ed anche all'età (a maggior rischio l'età infantile e adolescenziale) con rischio marcatamente maggiore nei casi di sussistenza e interazione di tutti questi fattori<sup>5</sup>.

L'esposizione a raggi UV, che globalmente conferisce un rischio doppio di sviluppare un melanoma rispetto ai non esposti, aumenta marcatamente negli individui a fototipo chiaro. Ancora contraddittorio appare il ruolo protettivo delle creme a schermo solare, sia per il lungo follow-up necessario agli studi, sia per la tendenza a aumentare l'esposizione solare in coloro che ne fanno uso<sup>6</sup>. Tuttavia, un ampio studio prospettico ha rilevato che l'utilizzo di creme con filtro solare ha ridotto il rischio di melanoma in una popolazione australiana<sup>7</sup>.

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 ed il rischio è maggiore se l'esposizione avviene in giovane età<sup>8-10</sup>. Questi dati supportano infatti le indicazioni della IARC secondo cui fonti artificiali di raggi UV quali lampade e/o lettini per l'abbronzatura sono cancerogeni per l'uomo (soprattutto al di sotto dei 30 anni di età) e pertanto tali esposizioni andrebbero evitate per ridurre il rischio di insorgenza del melanoma<sup>11</sup>.

Altro fattore di rischio è rappresentato dal numero di ustioni solari (danno acuto da esposizione a fonti naturali o artificiali di UV) e dalla quantità totale di esposizione agli UV nel corso della vita. Quest'ultima sembra essere particolarmente legata allo sviluppo di melanomi nella regione di testa e collo, mentre le lesioni del tronco appaiono più legate al numero di nevi presenti nel soggetto.

Da ricordare anche alcuni fattori di rischio professionali, come i prodotti chimici usati in agricoltura<sup>12</sup> associati a sviluppo di melanoma acrale che si sommano ai rischi di esposizione ad UV degli agricoltori. L'alterazione dello strato di ozono atmosferico ha concorso negli ultimi anni a un aumento di irradiazione UV e in prospettiva è pronosticabile un ruolo maggiore di questo fenomeno in relazione ai gas dannosi rilasciati in atmosfera<sup>13</sup>.

Un rischio storicamente rilevante è stato identificato nelle esposizioni solari a scopo terapeutico, particolarmente nei bambini, che costituiva nei primi decenni del '900 una procedura diffusa nei confronti di diverse patologie (tubercolosi, acne, rachitismo). Al contrario alcune vaccinazioni (antitubercolare, antivaiole) così come alcune malattie infettive contratte in giovane età hanno mostrato un ruolo protettivo nei confronti del melanoma<sup>14</sup>.

L'alimentazione potrebbe rivelarsi utile al fine della prevenzione del melanoma. Infatti, molti agenti anti-ossidanti in fase di sperimentazione per la prevenzione del melanoma sono derivati alimentari: i licopeni, composto che si trova principalmente nei pomodori, i sulforafani, una piccola molecola isolata dai fiori di broccoli, e gli estratti del the verde<sup>15</sup>. Interessanti sono i dati relativi alla correlazione tra il consumo di caffè e la riduzione del rischio di melanoma<sup>16</sup>.

Il melanoma cutaneo presenta quattro varianti istopatologiche, legate in parte a diversi determinanti fenotipici e ambientali: il melanoma insorgente su lentigo maligna, tipico dell'età più anziana, localizzato generalmente al volto e al collo, con prognosi generalmente favorevole; l'istotipo a diffusione superficiale, con una progressiva estensione radiale e variazioni di forma e colore, l'istotipo acro-lentiginoso, tipico delle etnie a cute fortemente pigmentata e insorgente sul palmo delle mani e pianta dei piedi e l'istotipo nodulare, che costituisce il 10-15% di tutti i melanomi cutanei, caratterizzato da crescita verticale, comportamento aggressivo e prognosi peggiore<sup>17</sup>.

## **Incidenza**

Circa un uomo su 70 e una donna su 88 sono destinati a sviluppare un melanoma cutaneo nel corso della vita<sup>Tabella 2</sup>, e sono circa 11.300 i nuovi casi attesi in Italia nel 2015 (con una lieve preponderanza nei maschi)<sup>Tabella 3</sup>. L'incidenza del melanoma maligno è da anni in costante ascesa sia negli uomini (+3,2%/anno), che nelle donne (+3,1%/anno)<sup>Figure 12a-b</sup>. Gran parte di questo fenomeno (comune a tutti i Paesi sviluppati) è attribuibile alla sempre maggiore diffusione e potenza degli strumenti diagnostici, con diagnosi in stadio tendenzialmente più precoce, e all'effettivo aumento del ruolo eziopatogenetico da parte delle radiazioni UV, mentre la frazione di malattia attribuibile a fattori genetici sembra stabile nel tempo. Molto netto appare il gradiente geografico dell'incidenza, più alta al Nord, con un -15% nei maschi e -5% nelle donne del Centro Italia e -45% al Sud sia tra gli uomini sia tra le donne<sup>Tabella 22-23</sup>.

## **Mortalità**

I più recenti dati ISTAT (2012) indicano in 1.881 i decessi per melanoma maligno nel nostro Paese (1.080 fra gli uomini e 801 fra le donne). La probabilità di morire a causa di un melanoma maligno cutaneo è piuttosto remota: per riscontrare un decesso occorre, infatti, seguire per tutta la vita ben 293

maschi e 515 femmine<sup>Tabella 8</sup>. Negli ultimi decenni il trend di mortalità è risultato sostanzialmente stabile tra le donne dai primi anni duemila, in riduzione tra gli uomini<sup>Figure 12a-b</sup>. In relazione alla distribuzione dei fattori di rischio e della disponibilità di percorsi diagnostici le aree del Sud-Isole presentano una mortalità inferiore al Nord (-19% sia negli uomini sia nelle donne); nelle Regioni del Centro-Italia si osserva una riduzione rispetto al Nord negli uomini (-26%) e un aumento (+31%) nelle donne<sup>Tabelle 24-25</sup>.

### Sopravvivenza

Il melanoma maligno rappresenta una neoplasia a buona prognosi: la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è aumentata nel corso degli ultimi due decenni di circa 14 punti percentuali nei maschi (dal 70% dei casi insorti nel 1990-92 all'84% nel 2005-2007) e di 6 punti nelle femmine (dall'83% all'89% nello stesso periodo)<sup>Tabelle 13a-b</sup>. A 1 e 5 anni dalla diagnosi la probabilità di sopravvivere altri 5 anni aumenta rispettivamente all'87% e 96% nei maschi e al 91% e 96% nelle femmine. Un moderato gradiente Nord-Sud si osserva tra le diverse aree del paese, con una diminuzione della sopravvivenza a 5 anni di 11 punti percentuali per i maschi (dall'84% del Nord-Ovest al 73% del Sud) e di 8 punti per le femmine (dal 90% del Nord-Ovest all'82% del Sud)<sup>Tabella 26</sup>.

### Prevalenza

Circa 129.000 persone in Italia convivono con una pregressa diagnosi di melanoma cutaneo (43% uomini). Abbastanza uniforme appare la distribuzione dei pazienti a differente distanza dalla diagnosi: il 17% si trova entro i primi 2 anni, il 20% tra i 2 e 5 anni, il 25% tra i 5 e 10 anni e il 38% oltre i 10 anni. La proporzione di pazienti oltre i 75 anni di età supera quelle delle fasce di età precedenti. Notevole, per i motivi addotti circa i fattori predisponenti all'insorgenza e alla diagnosi, il gradiente tra Nord e Sud del Paese, con proporzioni di prevalenza di 231 x 100.000 al NO (210 tra gli uomini, 251 tra le donne), 243 al NE (218 tra gli uomini, 266 tra le donne), 168 al Centro (148 tra gli uomini, 168 tra le donne) e 89 al Sud-Isole (79 tra gli uomini, 98 tra le donne)<sup>17, 18 Tabella 27</sup>.

### Diagnosi precoce

Con l'esclusione delle forme nodulari "ab initio", il melanoma presenta una crescita peculiare: una prima fase di crescita orizzontale in cui le cellule tumorali presentano una diffusione prevalentemente localizzata nell'epidermide (tale fase può durare anche qualche anno), ed una fase di rapido accrescimento verticale in cui si evidenzia l'invasione dei vasi ematici e linfatici, evento associato ad elevata probabilità di sviluppo di metastasi locoregionali o a distanza.

La sensibilità della diagnosi clinica, ad occhi esperti, è in media pari al 70%. La regola A B C D E conserva la sua validità per l'autodiagnosi (A = asimmetria della lesione; B = irregolarità dei bordi; C = variabilità del colore; D = diametro di 5 o più millimetri; E = evoluzione della lesione nel giro di settimane o mesi)<sup>19-20</sup>. L'impiego della microscopia ad epiluminescenza/dermatoscopia in mani esperte può portare a un incremento della sensibilità pari al 90% e una specificità dell'80% ma richiede personale adeguatamente addestrato. La microscopia confocale, secondo recenti studi, migliora ulteriormente l'accuratezza dia-



gnostica. La diagnosi clinica di melanoma è generalmente difficoltosa ed è condizionata direttamente dall'esperienza del clinico con variabile sensibilità oscillante tra il 50 e 85%<sup>21</sup>.

## Terapia

La chirurgia è sicuramente il trattamento di elezione per il melanoma negli stadi iniziali di malattia. Nel caso di melanomi sottili (stadio IA), alla biopsia escissionale della lesione primitiva segue un intervento di radicalizzazione mediante ampliamento del piano cicatriziale. Nei casi di melanoma primitivo con uno spessore maggiore di 1 mm, oppure in presenza di ulcerazione e/o di mitosi  $> 1/x \text{ mm}^2$  anche se con spessore inferiore ad 1 mm (stadio IB), contestualmente all'ampliamento del piano cicatriziale si effettua la biopsia del linfonodo sentinella<sup>22</sup>.

Il trattamento adiuvante del melanoma è contemplato nei casi ad alto rischio di recidiva, ovvero in presenza di una lesione primitiva molto spessa od ulcerata (stadio IIB-IIC) o in caso di positività metastatica dei linfonodi (stadio III)<sup>23</sup>. Attualmente l'unico trattamento adiuvante disponibile è l'interferone il cui beneficio assoluto in termini di sopravvivenza (indipendentemente dal dosaggio e dallo schema di somministrazione) è del 3% [riduzione del rischio relativo del 18% per *disease free survival* (DFS) e dell'11% per sopravvivenza totale (OS)]<sup>24</sup>. Mentre i risultati dello studio sul trattamento adiuvante con vaccino peptidico MAGE-A3 sono risultati negativi, quelli relativi all'uso di ipilimumab nel trattamento adiuvante del melanoma III stadio sono stati molto interessanti. Infatti, hanno mostrato un miglioramento della *recurrence free survival* (RFS) nel braccio di trattamento con ipilimumab rispetto al braccio con placebo con una riduzione del rischio di progressione del 25% (HR 0,75; 95% CI 0,64-0,90;  $p = 0,0013$ ). I dati di OS non sono ancora maturi<sup>25</sup>. Sono ancora in fase di sperimentazione il vemurafenib e la combinazione dabrafenib/trametinib (nei pazienti con mutazione del gene BRAF). Nelle prossime settimane verrà aperto l'arruolamento per altri due studi di immunoterapia adiuvante: il primo confronterà il nivolumab all'ipilimumab al dosaggio di 10 mg/kg (potranno essere arruolati pazienti ad alto rischio; IIB-C e IV NED), il secondo confronterà il pembrolizumab al placebo (possono essere arruolati tutti gli stadi III). Nei prossimi anni i risultati definitivi di queste sperimentazioni potrebbero modificare lo standard del trattamento adiuvante del melanoma.

Nel IV stadio, la chirurgia deve essere proposta solo in caso di intervento radicale e può essere riservata come opzione terapeutica di scelta in pazienti che hanno un singolo secondarismo viscerale o una malattia oligometastatica (coinvolgimento di 1 o 2 soli organi) in particolare a livello dei tessuti molli e/o linfonodi distanti; in questi casi è dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale<sup>26</sup>.

Con l'avvento dei nuovi agenti immunoterapici (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab)<sup>27-29</sup> e target (quali il vemurafenib<sup>30</sup>, il dabrafenib<sup>31</sup>, il trametinib<sup>32</sup> e il cobimetinib<sup>33</sup>) 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 vemurafenib e dabrafenib che sono in grado di prolungare la *progression free survival* (PFS) e l'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<sup>34</sup> (nei mutati in NRAS) e quelli di cKIT<sup>35</sup>. La presenza nei melanomi acro-lentiginosi e delle mucose delle mutazioni di BRAF e NRAS in percentuale maggiore rispetto a quelle di cKIT, dovrebbe indurre ad avviare in primis lo screening per queste mutazioni e successivamente a procedere con lo screening per la mutazione di cKIT. Attualmente il vemurafenib ed il dabrafenib sono stati approvati in Italia per il trattamento del melanoma avanzato con mutazione V600 di BRAF in prima e seconda linea.

Recentemente sono stati riportati i dati di due importanti sperimentazioni di fase III che hanno confrontato il trattamento con la combinazione BRAF/MEK (dabrafenib/trametinib<sup>36</sup> e vemurafenib/cobimetinib<sup>33</sup>) verso il trattamento con vemurafenib in monoterapia. Entrambe le combinazioni sono risultate superiori in termini di risposte, PFS e OS rispetto alla monoterapia. Pertanto, la combinazione di inibitori di BRAF/MEK rappresenta il nuovo standard per il trattamento dei pazienti con mutazione in BRAF. Attualmente in Italia la combinazione di dabrafenib/trametinib e vemurafenib/cobimetinib non è ancora approvata. Tuttavia, è possibile trattare i pazienti mutati in BRAF con tali combinazioni attraverso la prescrizione degli inibitori di BRAF mediante il D.Lgs. 648 e richiedendo l'inibitore di MEK alla azienda farmaceutica produttrice attraverso il programma di uso compassionevole.

Gli inibitori di MEK al momento sono utilizzati nel trattamento dei pazienti con mutazioni del gene NRAS solo in studi clinici sperimentali, mentre gli inibitori di cKIT sono utilizzati in studi sperimentali ed off label. Considerando la possibilità di valutare la presenza di mutazioni di questi tre geni, anche per il melanoma inizia a farsi strada il concetto di "triple negative" (assenza di mutazioni in BRAF, NRAS e cKIT).

Il trattamento della malattia avanzata con ipilimumab<sup>27</sup>, un anticorpo anti-CTLA-4 (una molecola regolatrice del sistema immunitario), ha rappresentato una svolta innovativa nella terapia del melanoma metastatico. Esso è in grado di prolungare la sopravvivenza dei pazienti con la possibilità di lungo-sopravvivenuti (a 10 anni) nel 20% dei casi<sup>37</sup>. L'ipilimumab rappresenta un farmaco innovativo per il particolare meccanismo d'azione e per la peculiarità di prolungare la sopravvivenza con scarsi effetti sulla PFS. Il meccanismo d'azione immunologico, infatti, è responsabile di apparenti progressioni che successivamente si traducono in risposte o stabilizzazioni durature di malattia. Per tale motivo, in seguito a trattamento con ipilimumab, è necessaria una valutazione strumentale a 16 settimane con una conferma di eventuale progressione dopo 4 settimane dall'ultima valutazione strumentale. Attualmente ipilimumab è approvato in Italia nel trattamento del melanoma avanzato in prima e seconda linea.

Recentemente sono stati riportati i dati di alcuni studi randomizzati di

fase II e III che hanno valutato il trattamento del melanoma con gli anti-PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) in prima e successive linee di trattamento. Il nivolumab, in uno studio randomizzato di fase III nel trattamento di prima linea dei pazienti BRAF wild type, ha evidenziato una superiorità rispetto al braccio di controllo con la dacarbazina in termini di PFS e OS (HR 0,42; 99,79% CI: 0,25-0,73;  $p < 0,001$ )<sup>38</sup>. Inoltre, in un altro studio randomizzato di fase III nei pazienti pretrattati con ipilimumab ed inibitori di BRAF (seconda e terza linea), il nivolumab si è dimostrato superiore al trattamento con chemioterapia in termini di risposte e PFS<sup>39</sup>. Il pembrolizumab, in uno studio randomizzato di fase II nei pazienti resistenti all'ipilimumab (setting di pazienti molto simile allo studio con nivolumab nei pretrattati con ipilimumab) ha dimostrato anch'esso una superiorità in termini di risposte e PFS parimenti a quanto visto nello studio con il nivolumab<sup>40</sup>. Recentemente sono stati riportati i dati di uno studio randomizzato di fase III che ha confrontato il pembrolizumab con due diverse schedule di trattamento (10 mg/kg ogni 2 o 3 settimane) all'ipilimumab nei pazienti ipilimumab naive<sup>41</sup>. Il pembrolizumab ha dimostrato una superiorità in termini di risposte, PFS e OS (HR per pembrolizumab ogni 2 settimane 0,63; 95% CI: 0,47-0,83;  $p = 0,0005$ ; HR per pembrolizumab ogni 3 settimane 0,69; 95% CI: 0,52-0,90;  $p = 0,0036$ ) rispetto all'ipilimumab.

In data 23 aprile 2015, il nivolumab è stato approvato dall'EMA per il trattamento del melanoma avanzato in prima e successive linee di trattamento indipendentemente dallo status mutazionale. Il pembrolizumab è stato approvato dall'EMA in data 22 luglio 2015 nei pazienti affetti da melanoma avanzato con la stessa indicazione del nivolumab. Attualmente in Italia il trattamento con farmaci diretti contro PD-1 (nivolumab e ipilimumab) è disponibile solo nell'ambito di programmi di Expanded Access (EAP) dopo trattamento con ipilimumab o in studi clinici.

Il ruolo della chemioterapia è stato stravolto dall'avvento di questi nuovi farmaci. Infatti, al momento la chemioterapia trova indicazione in quei casi dove l'immunoterapia e la target therapy sono risultate inefficaci. Fino a qualche anno fa, il trattamento medico con dacarbazina in monochemioterapia era considerato un trattamento standard ed impiegato come braccio di controllo in tutti gli studi verso nuovi farmaci o combinazione di chemioterapici<sup>42</sup>. Oltre alla dacarbazina, altri agenti chemioterapici quali la fotemustina e la temozolamide avevano dimostrato una attività nei confronti del melanoma quando impiegati in monochemioterapia<sup>43</sup>. Infatti, sia fotemustina che temozolamide venivano considerate delle alternative al trattamento con dacarbazina nella prima linea. Gli studi di chemioterapia in combinazione hanno dimostrato una percentuale di risposte superiore alla sola dacarbazina<sup>44-45</sup>, ma non hanno dimostrato differenze in termini di sopravvivenza globale dei pazienti, rispetto al trattamento con dacarbazina<sup>46</sup>. Anche l'introduzione di un trattamento immunoterapico combinato con interferone alfa e IL-2 alla polichemioterapia non ha comportato un miglioramento in termini di sopravvivenza globale<sup>47-50</sup>. Recentemente, il nab-paclitaxel (un nuovo chemioterapico basato su particelle di paclitaxel legate ad albumina per sospensione iniettabile) ha mostrato un miglioramento della PFS rispetto a pazienti trattati con dacarbazina<sup>51</sup>.

In caso di pazienti mutati in NRAS o c-KIT, il trattamento con ipilimumab rappresenta l'indicazione di prima linea<sup>52-53</sup>. Da considerare anche la possibilità dell'inserimento in un clinical trial con inibitori specifici (se presente). L'uso di inibitori di cKIT off label deve essere considerata dopo fallimento del trattamento con ipilimumab. Con l'approvazione del nivolumab e pembrolizumab, tali indicazioni potrebbero cambiare.

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 ipilimumab ed in seconda linea<sup>54</sup> con chemioterapia (fotemustina, dacarbazina) rappresentano il trattamento di scelta. Anche in questo caso, con l'avvento di nivolumab e pembrolizumab, tali indicazioni potrebbero essere aggiornate.

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

## Bibliografia

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
2. Armstrong BK, Kricger A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res* 1993; 3: 395-401.
3. Aitken J, Welch J, Duffy D, Milligan A, Green A, Martin N, Hayward N. CDKN2A variants in a population-based sample of Queensland families with melanoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 446-452.
4. Gudbjartsson DF, Sulem P, Stacey SN, Goldstein AM, Rafnar T, Sigurgeirsson B, Benediksdottir KR, Thori-dottir K, Ragnarsson R, Sveinsdottir SG, Magnusson V, Lindblom A, Kostulas K, Botella-Estrada R, Soriano V, Juberias P, Grasa M, Saez B, Andres R, Scherer D, Rudnai P, Gurdau E, Koppova K, Kiemeny LA, Jakobsdottir M, Steinberg S, Helgason A, Gretarsdottir S, Tucker MA, Mayordomo JI, Nagore E, Kumar R, Hansson J, Olafsson JH, Gulcher J, Kong A, Thorsteinsdottir U, Stefansson K. ASIP and TYR pigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. *Nat Genet* 2008; 40: 886-91.
5. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, Pincel D, Bastian BC. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2135-47.
6. Vainio H, Miller AB, Bianchini F. An international evaluation of the cancer-preventive potential of sunscreens. *Int J Cancer* 2000; 88: 838-42.
7. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol*. 2011; 29(3):257-263.
8. Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:562-6.
9. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: A systematic review. *Int J Cancer* 2007; 120:1116-22.
10. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, Weinstock MA, Anderson KE, Warshaw EM. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:1557-68.
11. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009; 10:751-2.
12. Green A, McCredie M, Mackie R, et al. A case-control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). *Cancer Causes Control* 1999; 10: 21-25.
13. Slaper H, Velders GJ, Daniel JS, et al. Estimates of ozone depletion and skin cancer incidence to examine the Vienna Convention achievements. *Nature* 1996; 384: 256-258.
14. Krone B, Kolmel KF, Grange JM, et al. Impact of vaccinations and infectious diseases on the risk of melanoma evaluation of an EORTC casecontrol study. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2372-2378.
15. Cassidy PB, Grossman D, Leachman S. Melanoma prevention. In *Emerging Therapeutics for Melanoma*. Edited by Marincola FM, Ascierto PA, Kirkwood JM. London, Future Medicine Ltd 2012: 30-42.
16. Lofffield E, Freedman ND, Graubard BI, et al. Coffee drinking and cutaneous melanoma risk in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst*. 2015 Jan 20;107(2).
17. LeBoit P.E., Burg G., Weedon D, Sarasain A. (Eds.): World Health Organization. Classification of Tumours. Patho-

- logy and Genetics of Skin Tumours. IARC Press: Lyon 2006.
18. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto AIRTUM 2010: La prevalenza dei tumori in Italia, Persone che convivono con un tumore, lungosopravvivenzi e guarigioni. *Epidemiol Prev* 2010; 34[suppl. 2]: 70-71.
  19. Healsmith MF, Bourke JF, Osborne JE, et al. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1994;130:48-50.
  20. Fitzpatrick TB, Rhodes AR, Sober AJ, et al. Primary malignant melanoma of the skin : the call for action to identify persons at risk; to discover precursor lesions; to detect early melanomas. *Pigment Cell* 1988;9:110-7.
  21. Duff CG, Melsom D, Rigby HS, et al. A 6 year prospective analysis of the diagnosis of malignant melanoma in pigmented-lesion clinic: even the experts miss malignant melanoma, but not often. *Br J Plas Surg* 2001;54:317-21.
  22. Linee guida dell'oncologia italiana. Melanoma. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) 2012: 861-95. [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
  23. Ascierto PA, Gogas HJ, Grob JJ, Algarra SM, Mohr P, Hansson J, Hauschild A. Adjuvant interferon alfa in malignant melanoma: An interdisciplinary and multinational expert review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85:149-61.
  24. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR and Nitti D. Interferon Alpha Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102: 493-501.
  25. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:522-30.
  26. Brand CU, Ellwanger U, Stroebel W, et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of prognostic factors. *Cancer* 1997;79:2345-2353.
  27. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711-23.
  28. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*. 2013; 369:134-44.
  29. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol*. 2014;32:1020-30.
  30. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011, 364:2507-2516.
  31. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:358-65.
  32. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367:107-14.
  33. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2014; 371:1867-76.
  34. Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2013; 14:249-56.
  35. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011; 305:2327-34.
  36. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015; 372:30-9.
  37. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015 May 21; 372 (21): 2006-17.
  38. Robert C, Long GV, Brady B, Waxman IM, Atkinson V, Ascierto PA. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med*. 2015; 372:320-30.
  39. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment [CheckMate 037]: a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015; 16:375-84.
  40. Dummer R, Daud A, Puzanov I, et al. A randomized controlled comparison of pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *J Transl Med*. 2015;13:2062.
  41. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25; 372 (26): 2521-32.
  42. Serrone L, Zeuli M, Segal FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.
  43. Bajetta E, Del Vecchio M, Bernard-Marty C, et al. Metastatic melanoma: chemotherapy. *Semin Oncol* 2002;29:427-45.
  44. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 1989; 64:2024-9.
  45. Mc Clay EF, Mastrangelo MJ, Bellet RE, et al. Combination chemotherapy and hormonal therapy in the treatment of malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987;71:465-9.
  46. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2745-51.
  47. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a Phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:2045-52.
  48. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III ran-

- domized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:1600-7.
49. Kielholz U, Punt CJ, Gore M, et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon alfa 2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:6747-55.
  50. Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2006; 17:571-7.
  51. Hersh E, Del Vecchio M, Brown M, et al. Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) vs dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM) [abstract]. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012;25: 863.
  52. Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, et al. Clinical experience with ipilimumab 3 mg/kg: real-world efficacy and safety data from an expanded access programme cohort. *J Transl Med.* 2014;12:116.
  53. Del Vecchio M, Di Guardo L, Ascierto PA et al.. Efficacy and safety of ipilimumab 3 mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. *Eur J Cancer* 2014; 50:121-7.
  54. Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pretreated, uveal melanoma: experience from Italian clinics participating in the European Expanded Access Programme (EAP) [abstract]. *Ann Oncol* 2013;24(11):2911-5.

## Testicolo

### Fattori di rischio

Le neoplasie testicolari sono classicamente suddivise in *germinali* (forme *seminomate* e non *seminomate*) e *non germinali* (di derivazione dallo stroma specializzato), oltre ad una ristretta categoria di forme miste.

Neoplasie germinali: le aree centrali europee (Svizzera, Germania, Danimarca e Ungheria) e settentrionali dell'Europa (Norvegia) costituiscono i territori a più alta incidenza nel mondo (8-13x100.000), insieme alle popolazioni Maori in Australia (unica popolazione non europea ad alta incidenza). Una bassa incidenza si riscontra in Africa, Asia e Caraibi (2x100.000.)<sup>1</sup>. L'incidenza di queste forme, estremamente eterogenee per biologia, morfologia e comportamento clinico, interessa tutto l'arco della vita incluso il periodo neonatale, aumenta durante la pubertà con un picco in III-IV decade di vita e presenta un ulteriore piccolo incremento nelle ultime decadi. Le curve d'incidenza per età hanno un andamento simile per le forme seminomate e non seminomate, con queste ultime che precedono di circa 10 anni le prime.

In Europa, nelle aree a più alto rischio, l'incremento d'incidenza rilevato per tutto il '900 ha avuto un'interruzione nelle coorti di maschi nati durante la II guerra mondiale (definito *birth cohort*). Il motivo di tale fenomeno non ha trovato una spiegazione precisa, ma documenta una presenza non costante (nella storia recente) dei fattori di rischio, un processo cancerogenico strettamente dipendente dalla presenza di rischi individuali e ambientali e una propensione ad ammalare acquisita precocemente nel corso della vita.

La premessa che ha sempre guidato lo studio dei rischi delle neoplasie germinali è che la malattia inizia in età fetale e consiste nella differenziazione anomala della popolazione cellulare primordiale per effetto di condizioni anomale già presenti nel periodo prenatale. Le condizioni di rischio maggiori per questo tipo di tumori sono state da tempo identificate nella predisposizione genetica, nel criptorchidismo, che presenta un rischio relativo (RR) di 5-10 volte (per entrambi i testicoli) e nell'ipo/atrofia che aggrava ulteriormente il rischio in

queste condizioni. Possibile, ma più sfumata, l'associazione con l'ipospadia (in un quadro sindromico di disgenesia gonadica) e con l'ernia inguinale<sup>2</sup>.

Evidenze di rischio sono state riscontrate attraverso studi caso/controllo con basso peso alla nascita e prematurità: altri fattori minori riguardano l'ultimogenitura (ultimi fratelli in ordine di nascita), l'età della madre al parto, l'ittero neonatale e la placenta ritenuta.<sup>3</sup> Il rischio di insorgenza di neoplasie germinali è aumentato nei maschi sterili o sub-fertili probabilmente attraverso fattori comuni coinvolti sia nell'infertilità che nella cancerogenesi.

Non sono segnalate forti evidenze di rischi in età adulta: possibile tuttavia un ruolo da parte dell'ipoattività fisica, del livello socio-economico (alto). Un ruolo di alto rischio sembra essere giocato dall'immunodepressione esogena o iatrogena mentre non ci sono evidenze nei confronti di esposizioni occupazionali. Il ruolo degli estrogeni endogeni materni sullo sviluppo degli embrioni e sul rischio di tumori germinali, sostenuto per molti anni, è oggi sostanzialmente abbandonato e l'attenzione è concentrata sull'esposizione materna "ambientale" (le c.d. *everyday living conditions*) a estrogeni e anti-androgeni<sup>4</sup>, anche se con evidenze al momento deboli. Non sono state registrate differenze tra rischi verso forme seminomatose e non seminomatose, a conferma della probabile azione degli stessi fattori cancerogenetici.

Le neoplasie germinali presentano una forte e specifica associazione con la c.d. *intratubular germ-cell neoplasia unclassified* (IGCNU) e la prevalenza di questa lesione nella popolazione costituisce un preciso indice di rischio cumulativo (probabilità di insorgenza di un tumore germinale). La IGCNU è solitamente presente in concomitanza di un tumore germinale seminomatoso (85% dei casi) e non regredisce spontaneamente; essa è presente nel 2-4% dei criptorchidi adulti (vs lo 0,5% dei criptorchidi bambini) e nel 6-25% dei maschi con alterazione del genoma sessuale con cromosoma Y<sup>5</sup>. La presenza di neoplasia in un testicolo aumenta di 20-50 volte il rischio di tumore controlaterale. I seminomi *spermatocitici*, che insorgono soprattutto, ma non solo, in età avanzata, non condividono l'associazione con l'IGCNU e non hanno genesi prenatale, derivando probabilmente da spermatogoni differenziati. Non sono note associazioni con fattori di rischio. Discusso e generalmente non accettato è il rischio derivante da pregressa *microlitiasi testicolare*, quadro di comunque difficile definizione (mancanza di linee-guida diagnostiche e scarsa riproducibilità).

Le neoplasie non seminomatose sono costituite da numerose forme, con picchi d'incidenza in età più giovane rispetto ai seminomi, e sono caratterizzate da una predisposizione genetica e dall'indipendenza dai fattori di rischio dei seminomi, in primis dall'assenza di associazione con la IGCNU classica, anche se sono descritte forme di tumore embrionale in situ. Tra queste forme si ricordano principalmente il *carcinoma embrionale* (picco di incidenza intorno ai 30 anni e comportamento più aggressivo rispetto al seminoma), il *tumore del sacco vitellino* (picchi di incidenza nella prima infanzia e nella post-pubertà) che rappresenta la forma più frequente nei bambini e negli adulti costituisce più spesso la componente di una forma mista essendo eccezionale in forma pura nell'adulto, il *coriocarcinoma*, rarissimo in forma pura, con un picco di incidenza fra i 25 e i 30 anni, presente in circa l'8% delle forme miste e più fre-



quente nei Paesi ad alto rischio di seminomi e il *teratoma*, associato ad anomalie genito-urinarie congenite, con picchi di incidenza nei bambini e negli adulti e le forme miste, rare nell'infanzia e nella pubertà, che rappresentano il 25-50% delle forme non seminomatose (cosiddetto teratocarcinoma).

Neoplasie non germinali: tra le neoplasie dello stroma gonadico specializzato si ricordano i tumori di von Leydig (3% dei tumori testicolari dell'infanzia), spesso associati a Sindrome di Klinefelter (5%) e a criptorchidismo, non maligni nel 90% dei casi; i tumori di Sertoli (1% di tutti i tumori testicolari), normalmente ad insorgenza negli adulti (> 45 anni), eccezionali sotto i 20 anni e a comportamento generalmente benigno.

Tra le più rare forme appartenenti ai dotti collettori si annovera infine l'adenocarcinoma della rete testis, che predomina in IV-VII decade.

Raro è infine il coinvolgimento secondario del testicolo da parte di altri tumori primitivi: nei casi documentati prevalgono le metastasi da carcinoma prostatico, polmonare, coloretale, renale e da melanoma maligno. Più frequente l'interessamento secondario in caso di linfomi non-Hodgkin e in leucemie acute linfoblastiche (nel bambino).

### Incidenza

In Italia il tasso d'incidenza si colloca a livello di fascia medio-alta attorno a  $6 \times 100.000^6$  con una stima attorno a 2.000 nuovi casi/anno quasi equamente ripartiti fra seminomi e non seminomi<sup>Tabella 3</sup>. Nella fascia di età fino a 50 anni costituiscono la principale malattia neoplastica assommando al 12% di tutte le diagnosi nel genere maschile. Dopo i 50 anni l'incidenza si riduce del 90% e oltre i 70 anni vi sono non più di una cinquantina di casi/anno<sup>Tabella 11</sup>.

### Mortalità

I tumori del testicolo hanno una bassissima mortalità che nei seminomi primo stadio non supera 0,4% con valori per i non seminomi quasi sovrapponibili. Anche in caso di malattia avanzata la mortalità è ridotta e non supera il 20%.

Vi sono grosse differenze fra i tassi di mortalità in vari Paesi del mondo. Il rapporto fra l'incidenza standardizzata per età e la mortalità standardizzata per età costituisce un ottimo metodo di valutazione della efficienza di un sistema sanitario nella diagnosi e cura di questa malattia proprio per la sua alta guaribilità.

Il rapporto in questione è più alto in Australia, seguito dal valore per l'Europa Occidentale mentre è più basso in Africa, soprattutto in Africa Occidentale, ma tutto il continente si colloca in ultima posizione. Va ricordato che in questi Paesi l'incidenza è molto bassa<sup>7</sup>. Non abbiamo dati per potere suggerire un'aggressività maggiore in questa parte del mondo, ma probabilmente la diagnosi negli stadi iniziali è più rara.

In Italia il rapporto incidenza/mortalità si colloca nella fascia migliore con un tasso di mortalità di 0,4 morti x 100.000 maschi<sup>6</sup>.

### Prevalenza

Quasi 45.000 persone hanno avuto una diagnosi in Italia di tumore al testicolo nel corso della vita con valori di circa il 10% da meno di due anni, 13% da 2-5 anni, 20% da 5-10 anni, 26% da 10-20 anni ed oltre un terzo da oltre venti



anni<sup>6</sup>. La proporzione maggiore è al Nord con circa 155 casi x 100.000 maschi mentre al Sud scende attorno a 100 x 100.000, con un dato medio nazionale di 136 x 100.000. Indubbiamente il numero di guariti da tumore al testicolo rappresenta un'importante popolazione di studio per le possibili complicanze a lungo termine dei trattamenti impiegati<sup>8</sup>.

### Diagnosi

La diagnosi è relativamente facile e nella stragrande maggioranza dei casi il soggetto riferisce al medico un ingrossamento di un testicolo, di solito non dolente e senza sintomi di infiammazione.

La diagnostica di un soggetto con ipotrofia (<12ml) di un testicolo può presentare criticità. Quando la malattia viene diagnosticata nelle fasi iniziali (stadio I e II) le percentuali di guarigione sono di poco inferiori al 100%. In casi avanzati l'esordio può essere caratterizzato da dolore addominale lombare determinato da masse linfonodali retro-peritoneali. Più raramente all'esordio può essere presente ginecomastia, in neoplasie che producono beta-HCG in quantità elevata. Eccezionalmente nel coriocarcinoma la malattia può presentare uno sviluppo rapido con coinvolgimento anche cerebrale e sintomatologia emorragica (sindrome da coriocarcinoma).

### Terapia

#### Stadi iniziali

Si definisce stadio I clinico la presenza di malattia confinata al didimo in assenza di localizzazioni ad altri distretti. L'orchifunicolectomia per via inguinale è la procedura chirurgica standard. Il programma terapeutico post-chirurgico varia per seminomi e non seminomi<sup>9</sup>.

Nel caso di seminoma esistono tre possibilità terapeutiche dopo l'orchifunicolectomia: vigile attesa (chiamata anche osservazione o sorveglianza attiva), radioterapia sulle stazioni del retroperitoneo (20 Gy), chemioterapia con carboplatino (AUC 7).

Al momento attuale non vi sono indicazioni su quale sia la migliore strategia in assoluto<sup>1</sup>, che va condivisa con il paziente opportunamente informato<sup>10</sup>. Nel seminoma stadio IIA con adenopatie fino a 2 cm può essere suggerita la radioterapia (30Gy) sulle stazioni paraortiche e iliache omolaterali. Nello stadio IIB esistono due opzioni: la radioterapia (30Gy) e tre cicli di PEB (cisplatino, etoposide, bleomicina). Una recente metanalisi pone l'accento sulla preferenza della chemioterapia per i minori effetti collaterali a lungo termine<sup>11</sup>. La chemioterapia con il regime PEB è standard nello stadio IIC.

In caso di non seminoma stadio I due opzioni sono considerate equivalenti osservazione o chemioterapia con uno o due cicli di PEB<sup>10</sup>. La chirurgia mediante linfoadenectomia retroperitoneale monolaterale nerve-sparing risulta meno indicata rispetto al passato, e può essere un'opzione solo per i soggetti ad alto rischio di ripresa. Nello stadio IS caratterizzato da marcatori tumorali elevati dopo chirurgia sul testicolo è indicato trattamento con tre cicli di PEB.

#### Stadi avanzati

Nella malattia avanzata vengono distinti tre gruppi di pazienti con rischio

diversificato per non seminomi e due fasce di rischio per seminomi<sup>12</sup>. Gli elementi che vengono presi in considerazione sono per non seminomi valori di marcatori, presenza di metastasi extrapolmonari e primitività mediastinica. Per i seminomi solo le lesioni extrapolmonari (fegato, SNC, ossa) fanno stadio intermedio (non esistono seminomi nella fascia a poor-risk). Nei casi a prognosi favorevole tre cicli di PEB sono lo standard (o in alternativa 4 PE per i seminomi), mentre nei casi intermedi e poor-risk i cicli devono essere quattro con bleomicina per dodici somministrazioni.

In caso di malattia polmonare particolarmente estesa o nei rari casi di tumore primitivo (non seminoma) del mediastino (circa 1% di tutti i non seminomi) la bleomicina può essere sostituita dall'ifosfamide (PEI). La guarigione varia in base alla categoria di rischio dal 50% al 92%.

I regimi standard per le recidive sono PEI (cisplatino, etoposide, ifosfamide) o VeIP (vinblastina, ifosfamide, cisplatino), TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatino) per quattro cicli (non sono disponibili al momento dati di confronto tra questi schemi; i dati del TIP in pazienti con pregressa remissione completa ed altri fattori favorevoli danno un tasso di guarigione del 65%<sup>13</sup>).

La chemioterapia ad alte dosi (che al momento non trova alcuna indicazione in prima linea) è stata largamente investigata nei tumori germinali refrattari o in ripresa. In prima ricaduta, anche in assenza di studi prospettici, la terapia ad alte dosi può essere presa in considerazione. In terza linea tale strategia terapeutica è una delle opzioni più raccomandabili<sup>10</sup>. Va ricordato il ruolo della chirurgia di salvataggio sul residuo di malattia nei non seminomi che può riguardare virtualmente ogni sede residua di malattia. Va pertanto considerata come completamento di ogni linea terapeutica in cui vi sia un residuo aggredivibile.

## Bibliografia

1. Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. (Eds.): World Health Organization: Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon 2004
2. Prener A, Engholm G, Jensen OM. Genital anomalies and risk for testicular cancer in Danish men. *Epidemiology* 1996;7: 14-19.
3. Wanderas EH, Grotmol T, Fossa SD, Tretli S (1998). Maternal health and pre and perinatal characteristics in the etiology of testicular cancer: a prospective population- and register-based study on Norwegian males born between 1967 and 1995. *Cancer Causes Control* 1998;9: 475- 486.
4. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 199 3;341: 1392-1395.
5. Ramani P, Yeung CK, Habeebu SS. Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adolescents with intersex. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1124-1133.
6. [www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it)
7. Shanmugalingam S, Souldati A, Chowdhury S, Rudman S, Van Hemelrijk M. Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clinical Epidemiology* 2013; 5: 417-427.
8. Fizazi K, Chen J, Logothetis CJ. Germ cell survivors: the price for cure. *Ann Oncol* 2002; 13: 529-530.
9. de Wit R, Bosl GJ. Optimal Management of Clinical Stage I Testis Cancer: One Size Does Not Fit All. *J Clin Oncol* 2013; 31:3477-3479.
10. [www.AIOM.it](http://www.AIOM.it)
11. Giannatempo P, Greco T, mariani L, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol*, 2014;26 657-668
12. International Germ Cell Consensus Classification. A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997;15:594-603.
13. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J. et al. Paclitaxel Plus Ifosfamide Followed by High-Dose Carboplatin Plus Etoposide in Previously Treated Germ Cell Tumors. *J Clin Oncol* 2007;25: 85-90.

## Testa e collo

I tumori del distretto testa-collo raccolgono un gruppo di neoplasie di varie sedi anatomiche (lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe) accomunate dall'epitelio di tipo squamoso e dalla condivisione di alcuni fattori di rischio oncologico (es. fumo e alcol).

Nel presente rapporto sono indicati con la dizione tumori delle "Vie aerodigestive superiori", VADS, che non include i tumori delle ghiandole salivari, quelli dei seni nasali e paranasali.

### Fattori di rischio

L'alcol e il tabacco sono i due più importanti fattori di rischio per i tumori della testa e del collo, in particolare per i tumori del cavo orale, dell'orofaringe, dell'ipofaringe e della laringe<sup>1-4</sup>.

Almeno il 75 per cento dei tumori della testa e del collo sono causati da tabacco e alcol<sup>5</sup>. Le persone che usano sia il tabacco sia l'alcol sono a maggior rischio di sviluppare questi tumori rispetto alle persone che usano uno solo dei due fattori<sup>5-7</sup>.

Le infezioni da tipi cancerogeni di papilloma virus umano (HPV), soprattutto HPV-16, sono un fattore di rischio per alcuni tipi di tumori della testa e del collo, in particolare i tumori dell'orofaringe che coinvolgono le tonsille o la base della lingua<sup>8-10</sup>.

L'esposizione professionale alle polveri di legno è un fattore di rischio per il cancro rinofaringeo<sup>11,12</sup>.

### Incidenza

Nel 2015 sono attese circa 9.200 nuove diagnosi di tumore del distretto della testa e del collo, delle quali un quarto incideranno nel sesso femminile. Esse rappresenteranno il 3% di tutte le nuove diagnosi di tumore nella popolazione generale<sup>Tabella 4</sup>.

Questi tumori sono rappresentati per il 44% da tumori della laringe, il 16% da tumori della bocca, il 15% da tumori della lingua, l'11% da tumori dell'orofaringe, il 6% da tumori dell'ipofaringe, il 5% da tumori rinofaringe e il restante 3% da tumori della faringe non altrimenti specificata.

Si calcola che attualmente 1 uomo su 40 ed una donna su 187 possa sviluppare un tumore del distretto testa-collo nel corso della vita<sup>Tabella 2</sup>. Nel nostro Paese queste neoplasie nel periodo 2007-2011, sono state, nei maschi, marginalmente più frequenti nelle regioni settentrionali (21,0 casi/100.000 abitanti) e meridionali (18,1/100.000 abitanti) rispetto a quelle centrali (15,4 casi/100.000 abitanti). Simile l'andamento anche nel sesso femminile: 4,9 casi/100.000 abitanti al Nord, 3,3/100.000 abitanti al Centro e 3,7/100.000 abitanti al Sud<sup>Tabella 22-23</sup>.

I tumori di questo distretto tra gli uomini sono, complessivamente, al settimo posto per incidenza (4% di tutti i tumori diagnosticati nel periodo 2007-2011). Nelle donne rappresentano l'1% di tutti i tumori diagnosticati<sup>Tabella 11</sup>.

Le tendenze temporali di queste lesioni sono associate con la prevalenza di uno dei principali fattori di rischio (il fumo di sigaretta). Al netto degli effetti legati all'invecchiamento della popolazione si registra una diminuzione di

incidenza negli uomini, pari a  $-2,7\%$ /anno. Tra le donne l'incidenza risulta in crescita non statisticamente significativa ( $+1,1\%$ /anno)<sup>Tabella 21, Figure 5a-b</sup>.

### Mortalità

Nel 2012 sono state osservate 4.422 morti per tumore delle labbra, cavità orale, faringe e laringe (ISTAT). Nel corso della vita un uomo ogni 78 ed una donna ogni 450 corrono, secondo gli attuali dati, il rischio di morire per tumore del distretto testa-collo<sup>Tabella 8</sup>. Questi tumori rappresentano l'ottava causa di morte per tumore nei maschi (4% del totale dei decessi oncologici nel periodo 2007-2011) e l'1% dei decessi oncologici tra le femmine<sup>Tabella 6</sup>. I tassi di mortalità osservati nelle varie aree geografiche nazionali non evidenziano un marcato gradiente Nord-Sud: nel sesso maschile il tasso per 100.000 abitanti è pari a 9,6 al Nord, 8,3 al Centro e 7,9 al Sud; nel sesso femminile il tasso per 100.000 abitanti è rispettivamente di 1,8, 1,1 e 1,2<sup>Tabella 22-23</sup>. Anche per la mortalità l'analisi degli andamenti temporali conferma un decremento nei maschi ( $-3,1\%$ /anno); la mortalità è sostanzialmente stabile<sup>Tabella 21, Figure 5a-b</sup>.

### Sopravvivenza

La percentuale di sopravvissuti a 5 anni fra i malati di tumore del distretto testa-collo è moderatamente aumentata tra i primi anni '90 e la fine del primo decennio del 2000, passando dal 49 al 57% nei maschi e dal 53 al 58% nelle femmine<sup>Tabella 13a-b</sup>. Modeste sono le differenze per sopravvivenza nelle varie aree del nostro Paese con percentuali del 58%, 54%, 58% e del 55% fra i maschi e del 55%, 57%, 58% e 57% fra le donne rispettivamente nelle regioni del Nord-Ovest, Nord-Est, Centro e Sud (dati standardizzati per età)<sup>Tabella 26</sup>.

### Prevalenza

Complessivamente è stato stimato che nel 2010 vivevano in Italia 113.520 persone con un tumore del distretto testa-collo, pari al 4,3% di tutti i pazienti con diagnosi di neoplasia. Di esse 86.455 erano maschi (il 7,4% di tutti i malati di tumore) e 25.065 femmine (solo 1,7% di tutte le malate di tumore)<sup>Figura 3</sup>. Il 16% dei pazienti si trova nei primi due anni dopo la diagnosi, il 17% tra 2 e 5 anni, mentre il 30% ha superato i 15 anni di storia clinica. Per quanto riguarda i maschi si tratta inoltre di persone prevalentemente di età superiore ai 75 anni, con una proporzione di 1.625 casi ogni 100.000 abitanti. Nelle donne le maggiori proporzioni si riscontrano oltre i 60 anni (180 casi/100.000 nella fascia 65-74 anni, 283 tra le ultrasettantacinquenni) rispetto alle età più giovani (76/100.000 tra i 45 e 59 anni). In relazione soprattutto alle differenze di incidenza, si riscontrano inoltre differenze territoriali, con 372 casi ogni 100.000 abitanti tra i maschi e 101 tra le femmine nel Nord-Ovest d'Italia, 354 e 104 nel Nord-Est, 263 e 72 nel Centro e 250 e 65 nel Sud-Isole<sup>Tabella 27</sup>.

### Diagnosi precoce

La diagnosi precoce può giocare un ruolo importantissimo nei risultati a distanza del trattamento. Infatti, le neoplasie identificate in fasi precoci e soprattutto senza interessamento linfonodale, hanno tassi di guarigione che vanno dal 75 al 100% dei casi.

La diagnosi precoce è teoricamente semplice in questa patologia nella quale il tumore è frequentemente identificabile alla sola visita otorinolaringoiatrica e in cui i fattori di rischio maggiori (fumo e alcol) sono responsabili della stragrande maggioranza dei casi. Quest'ultimo aspetto rende facile l'identificazione delle categorie a rischio e l'indirizzo mirato di campagne di screening.

Le difficoltà sono legate alla scarsa recettività della popolazione target e alla relativa rarità della malattia. Da alcuni anni comunque, l'Associazione Italiana di Oncologia Cervico Cefalica ha patrocinato campagne di sensibilizzazione che stanno toccando a rotazione le principali città italiane.

### Terapia

La diagnosi si fa con esame istologico di lesioni sospette identificate in genere durante una visita specialistica otorinolaringoiatrica o maxillo-facciale. Più raramente a seguito della comparsa di una adenopatia laterocervicale.

La stadiazione richiede la pan-endoscopia della regione, per il rischio di seconda neoplasia sincrona, e la valutazione strumentale con RMN, TC e PET. Quest'ultima non è indicata come esame di routine per la stadiazione loco-regionale, ma concorre ad escludere la presenza di metastasi o di secondi tumori in altre sedi e il suo utilizzo deve essere deciso di caso in caso. La RMN è in molti casi superiore alla TC ma il suo uso routinario è ostacolato dai lunghi tempi richiesti per l'esame e dalla tecnica di esecuzione che può abbassare notevolmente la compliance del paziente ed espone a artefatti da movimento<sup>13</sup>.

I tumori della testa e collo, sulla base dello stadio di malattia, possono essere divisi in due grandi famiglie, che hanno prognosi e terapia differenti. Inoltre, una trattazione a parte meritano la preservazione d'organo e i tumori a genesi virale (HPV, EBV).

La malattia iniziale, stadio I e II, ovvero senza interessamento linfonodale e con estensione della massa principale ancora contenuta (generalmente meno di 4 cm di diametro massimo e non estensione a più sottosedì) ha prognosi favorevole, con tassi di sopravvivenza a 5 anni che possono variare fra l'80 e il 100%<sup>14</sup>. Può essere trattata sia con chirurgia che con radioterapia, e la scelta può variare di caso in caso sulla base di numerosi fattori fra cui la sede della malattia e le preferenze del paziente. Di regola, l'associazione di chirurgia e radioterapia non è indicata. Questi casi, per quanto a prognosi favorevole, devono comunque essere monitorati nel tempo per il rischio di seconda neoplasia principalmente nel testa e collo o del polmone<sup>14</sup>.

Quando la malattia si diagnostica in fase avanzata, stadio III-IV, la prognosi peggiora drasticamente, con tassi di sopravvivenza a 5 anni che complessivamente si collocano intorno al 40%<sup>15</sup>. Purtroppo la maggior parte dei tumori della testa e collo è diagnosticata in fase avanzata.

Questi casi devono essere affrontati nell'ambito di team multidisciplinari prima di qualunque atto terapeutico. Esistono dimostrazioni che i pazienti il cui trattamento è deciso e impostato nell'ambito di un gruppo multidisciplinare hanno una prognosi significativamente superiore rispetto ai pazienti trattati dal singolo specialista<sup>16</sup>.

Il trattamento di scelta dei tumori localmente avanzati può comprendere la

chirurgia e/o la chemioterapia, mentre il trattamento radioterapico è di regola sempre indicato, o come alternativo alla chirurgia, o come adiuvante alla stessa.

La definizione di malattia non operabile si basa sulle seguenti situazioni: controindicazioni mediche all'intervento chirurgico, controindicazioni tecniche all'intervento chirurgico (i casi veramente non resecabili) e situazioni in cui il beneficio clinico non giustifica i costi estetici e funzionali della demolizione chirurgica<sup>17</sup>.

La chemioterapia è indicata in associazione alla radioterapia adiuvante quando l'intervento chirurgico non sia stato radicale (margini di resezione infiltrati o troppo vicini ai margini della neoplasia) o quando i linfonodi metastatici presentino rottura capsulare. È invece sempre indicata in associazione alla radioterapia quando il trattamento esclude la chirurgia. Il farmaco chemioterapico da utilizzare in combinazione con la radioterapia è il cisplatino. Non ci sono evidenze che aggiungere un secondo farmaco durante il trattamento concomitante chemio-radioterapico migliori i risultati. In situazioni particolari, e comunque mai quando il trattamento combinato sia adiuvante ad una precedente chirurgia, la chemioterapia può precedere il trattamento radiante (chemioterapia neoadiuvante). In questo caso il regime di riferimento è la combinazione di cisplatino, fluorouracile e taxotere<sup>18</sup>.

Anche il cetuximab, un farmaco a bersaglio molecolare, può essere utilizzato in combinazione con la radioterapia nei casi non chirurgici<sup>19</sup>. Non esistono studi di confronto diretto fra cetuximab e cisplatino e, mentre il beneficio del cisplatino è confermato da molti studi e meta-analisi, quello del cetuximab è dimostrato in un solo studio clinico. Per questo motivo il cetuximab dovrebbe essere considerato principalmente nei casi in cui il trattamento chemio-radioterapico potrebbe non essere tollerato dal paziente con conseguente rischio per il risultato finale.

#### Preservazione d'organo

Per preservazione d'organo s'intende il trattamento non chirurgico di un tumore operabile, allo scopo di limitare i danni cosmetici e funzionali legati alla chirurgia demolitiva. Si applica principalmente, ma non solo, ai tumori della laringe.

I trattamenti utilizzabili sono sempre una combinazione di chemioterapia e radioterapia. Si può utilizzare la chemioterapia neoadiuvante con cisplatino, fluorouracile e taxotere seguita da radioterapia<sup>20</sup>. La chemio-radioterapia concomitante con cisplatino è un'altra metodica utilizzabile. Tuttavia, l'analisi a dieci anni dello studio RTOG 91-11 ha mostrato un rischio di morte a 10 anni più elevato rispetto al trattamento neoadiuvante<sup>21</sup>. In alternativa può essere utilizzata la chemio-radioterapia alternata<sup>20</sup> che è gravata da una minore tossicità rispetto alle due precedenti. Purtroppo quest'ultima metodica richiede una stretta interazione fra radioterapista ed oncologo medico ed è difficilmente organizzabile nella pratica clinica di tutti i giorni.

#### Tumori a genesi virale

Due tipologie di tumori della testa e collo sono a genesi virale.

Il primo è il tumore indifferenziato del rinofaringe, chiamato in passato

linfoepitelioma o tumore di Schmincke. È un tumore che si sviluppa nel rinofaringe ed è collegato al virus di Epstein-Barr (EBV). Si distingue dagli altri carcinomi squamosi per una spiccata aggressività sistemica. È infatti il tumore con la più alta tendenza a dare metastasi in altri organi. La sua presenza è associata alla dimostrazione del DNA virale nel sangue e le variazioni del DNA circolante sono indicatori precoci di risposta ai trattamenti e di recidiva di malattia.

Il trattamento d'elezione è la chemio-radioterapia basata sull'uso del cisplatino. Non è ancora chiaro se aggiungere chemioterapia adiuvante o neo-adiuvante possa migliorare la prognosi.

Il secondo tipo è il tumore squamoso della tonsilla o della base lingua p16 positivo che è associato all'infezione da papilloma virus umano (HPV). Questa neoplasia colpisce soggetti giovani e non esposti ai classici fattori di rischio (fumo e/o alcol). È caratterizzata da un rapido interessamento linfonodale, ma anche da minori danni genetici, cosa che la rende particolarmente sensibile a chemioterapia e radioterapia. Infatti la prognosi dei tumori orofaringei HPV positivi è decisamente migliore rispetto alle forme HPV negative. Mantiene però la stessa capacità di dare metastasi a distanza del tumore negativo, anche se in tempi più lunghi. Una particolarità delle forme metastatizzate è la mancanza di organi bersaglio preferiti: sono possibili metastasi in ogni organo e/o apparato<sup>22</sup>.

Sono in corso studi per valutare la possibile de-intensificazione dei trattamenti, ma ad oggi queste forme devono essere trattate come le forme HPV negative. Tuttavia, vista l'alta sensibilità a chemio e radioterapia, i trattamenti non chirurgici sono in genere preferibili.

#### Malattia recidivata e/o metastatica

In alcuni casi è possibile trattare la recidiva con chirurgia di salvataggio, ottenendo ancora il controllo del tumore. Più raramente anche la re-irradiazione può ottenere ottimi risultati. Anche la resezione di una eventuale metastasi polmonare singola può ottenere il controllo della malattia.

Nella maggioranza dei casi però la recidiva può essere trattata solo a scopo palliativo, con chemioterapia, al fine di prolungare la sopravvivenza e mantenere una accettabile qualità di vita.

Il trattamento migliore in questo caso è l'associazione di cisplatino e fluorouracile con il cetuximab<sup>23</sup>.

## Bibliografia

- 1 Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2008; 122(1):155-164.
- 2 Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, et al. Evidence for an important role of alcohol- and aldehyde-metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2006; 15(4):696-703.
- 3 Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99(10):777-789.
- 4 Boffetta P, Hecht S, Gray N, Gupta P, Straif K. Smokeless tobacco and cancer. *The Lancet Oncology* 2008; 9(7):667-675.
- 5 Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Research* 1988; 48(11):3282-3287.

- 6 Tuyns AJ, Estève J, Raymond L, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *International Journal of Cancer* 1988; 41(4):483-491.
- 7 Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2009; 18(2):541-550.
- 8 Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(32):4294-4301.
- 9 Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, et al. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9-10, 2008, Washington, D.C. *Head and Neck* 2009; 31(11):1393-1422.
- 10 Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factors profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type-16 negative head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100(6):407-420.
- 11 Yu MC, Yuan JM. Nasopharyngeal Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr., editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006.
- 12 Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Seminars in Cancer Biology* 2002; 12(6):421-429.
- 13 Singh D, Sahoo S, Gupta V et al. Latest advancements in imaging of oral and maxillofacial neoplasm: A comprehensive review. *J. Oral Maxillofacial radiology* 2013;1:37-42
- 14 Khuri FR, Lee JJ, Lippman SM, et al. Randomized phase III trial of low-dose isotretinoin for prevention of second primary tumors in stage I and II head and neck cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98(7):441-450
- 15 Gleich LL, Collins CM, Gartside PS et al. Therapeutic decision making in stages III and IV head and neck squamous cell carcinoma. *Arch. Otolaryngol Head and neck Surg* 2003; 129(1):26-35
- 16 Friedland PL, Bozic B, Dewar J et al. Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer patients. *British J. Cancer* 2011;104:1246-1248
- 17 Yousem DM, Gad K, Tufano RP. Resectability issues with head and neck cancer. *Am J Neuroradiol* 2006;27:2024-2036
- 18 Vermorken JB, Remenar E, van Harpen C et al. Cisplatin fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:1695 - 1704
- 19 Bonner JA, Harari PM, Giralt J et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010;11:21 - 28
- 20 Lefebvre JL, Rolland F, Tessler M et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009;101:142-152
- 21 Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(7):845-852.
- 22 Huang SH, Perez-Ordóñez B, Liu FF et al. Atypical clinical behaviour of p16 confirmed HPV related oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radical radiotherapy. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 2012;82:276-283
- 23 Vermorken JB, Mesia R, Rivera F et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008;359:1116-27

## Mesotelioma

### Fattori di rischio

Il mesotelioma maligno (MM) origina dal mesotelio, che riveste la pleura e le altre cavità sierose (peritoneo, pericardio, vaginale del testicolo) e rappresenta la più frequente neoplasia maligna di queste strutture, caratterizzata da una prognosi rapidamente infausta<sup>1</sup>.

Il fattore di rischio principale del MM – come descritto anche in un capitolo specifico del presente volume – è rappresentato dall'esposizione (inalazione) ad asbesto (amianto) nelle sue due forme presenti in natura: anfiboli (actinolite, amosite, antofillite, crocidolite, tremolite) e serpentino (crisotilo). L'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) classifica tutti i tipi di asbesto come carcinogeni per l'uomo<sup>2</sup>: il maggior potere cancerogeno degli anfiboli rispetto al crisotilo è tradizionalmente accettato, ma non definitivamente risolto.



L'asbesto risulta peraltro implicato anche nella genesi del carcinoma polmonare e di alcune pneumoconiosi (asbestosi).

Il ruolo dell'asbesto nella cancerogenesi del MM è noto da oltre 50 anni<sup>3</sup> e la quota di MM attribuibili a questo fattore di rischio è nell'ordine del 90%, con una variabilità geografica sostanzialmente determinata dalla modalità con cui viene attribuita e determinata l'esposizione. L'incidenza del MM dipende dalla dose di esposizione, nelle sue diverse forme (occupazionale, residenziale, domestica), e dal tempo trascorso da essa: l'esposizione precoce nel corso della vita conferisce pertanto un maggiore livello di rischio e il tempo di latenza tra esposizione e diagnosi del MM può raggiungere i 40-50 anni<sup>4</sup>. La persistenza delle fibre di asbesto nei mesoteli è influenzata dal tipo di fibre e dai meccanismi biologici di eliminazione<sup>5</sup>.

Il meccanismo cancerogenetico delle fibre di asbesto è legato alle loro dimensioni ridotte, che consentono di raggiungere bronchioli terminali e alveoli, alle loro proprietà fisiche e alla loro persistenza nell'organismo. La patogenesi, non ancora del tutto chiarita, è comunque correlata (soprattutto per le fibre più lunghe di 5µm e di spessore inferiore a 0,1µm che non possono essere fagocitate) al rilascio da parte dei macrofagi di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto, che hanno proprietà mutagene del DNA, con stimolazione autocrina derivante dall'attivazione di oncogeni (MET, EGFR, PDGF, IGF-1, VEGF)<sup>6</sup>, inattivazione di geni oncosoppressori (BAP1<sup>7</sup>) e resistenza all'apoptosi<sup>8</sup>.

Tra gli altri fattori di rischio chiamati in causa nella genesi del MM sono annoverate le radiazioni ionizzanti e l'esposizione a Thorotrast<sup>9</sup> (mezzo di contrasto usato in radiodiagnostica fino agli anni '50 del secolo scorso). Al rischio individuale può contribuire una predisposizione genetica in grado di spiegare, accanto alla condivisione ambientale del rischio esogeno, alcuni *cluster* familiari<sup>10</sup> legata al polimorfismo dei geni coinvolti nel processo di riparazione del DNA<sup>11, 12</sup>, che rende i soggetti portatori di tale polimorfismo più vulnerabili.

L'uso dell'asbesto, favorito dalle sue eccellenti proprietà fono-assorbenti, di resistenza termica e elettrica e chimica e alla grande flessibilità e versatilità d'uso, è stato largamente diffuso in moltissime attività manifatturiere, raggiungendo un picco di diffusione tra il 1970 e il 1990: a partire dal 1990 è stato progressivamente bandito in molte nazioni occidentali, tra cui l'Italia<sup>13</sup> (ma non ad es. il Canada, il Brasile, la Federazione Russa e la Cina, che è attualmente il principale produttore al mondo). In Italia è attivo un sistema nazionale di sorveglianza del MM attraverso la segnalazione obbligatoria e i dati confluiscono nel Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM)<sup>14</sup>. La attuale persistenza di numerosi siti inquinati in Italia (34.000)<sup>15</sup> e la lunga latenza fra l'esposizione e lo sviluppo della malattia costituiscono i possibili presupposti di una significativa incidenza del MM anche nel futuro a breve-medio termine, con più di 200.000 decessi attesi in Europa nei prossimi 15 anni<sup>16</sup>, e del perdurare del consistente carico assistenziale di questa patologia per la Sanità in Italia<sup>17</sup>.

### Incidenza

Nel 2015 sono attesi 1.900 nuovi casi di MM, per il 74% in soggetti di sesso maschile. In ordine di frequenza il MM è al 18° posto negli uomini (0,7% dei

casi) e al 24° nelle donne (0,3% dei casi). Nella casistica AIRTUM l'incidenza del MM è maggiore oltre i 60 anni (raggiungendo l'1% dei casi di tumore maligno). In Italia tra il 1999 e il 2010 non si sono osservati incrementi di incidenza statisticamente significativi nei maschi (+1,7%/anno) e nelle femmine (nessuna variazione annuale). I nuovi casi sono concentrati nel Nord del Paese, con un'incidenza inferiore al Centro (-42% nei maschi, -70% nelle femmine) e al Sud (-26% nei maschi, -50% nelle femmine).

### **Mortalità**

I dati del pool AIRTUM evidenziano che la mortalità per questa neoplasia costituisce il 4% della mortalità globale per tumori, sia nei maschi che nelle femmine, sostanzialmente costante in tutte le classi di età, fatta eccezione per la fascia tra i 50 e i 69 anni (2%). In Italia, tra il 1999 e il 2010 la mortalità per MM ha mostrato una sostanziale stabilità, sia nei maschi che nelle femmine (+0,2%/anno). Come per l'incidenza, la mortalità è nettamente concentrata nel Nord-Italia, con valori marcatamente più ridotti al Centro (-42% in maschi e -70% tra le femmine) e al Sud (maschi -26%, femmine -50%).

### **Sopravvivenza**

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti affetti da MM si attesta al 7% sia nei maschi che nelle femmine, con un andamento temporale immutato, anche per la sopravvivenza a 10 e 15 anni, dai primi anni '90. Ad un anno dalla diagnosi, la probabilità di sopravvivere nei 5 anni successivi aumenta al 13%, mentre i pazienti sopravvissuti a 5 anni dalla diagnosi hanno una probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni pari al 43%. Tra le diverse aree d'Italia la sopravvivenza a 5 anni non presenta valori statisticamente differenti, pur con variazioni comprese tra il 7% del Nord-Ovest e il 13% del Sud-Isole.

### **Prevalenza**

In Italia si stima (dati 2010) che siano circa 3.700 i pazienti viventi dopo diagnosi di MM. Si tratta in maggioranza di persone con oltre 60 anni di età, con proporzioni tra maschi e femmine rispettivamente di 7 e 3 ogni 100.000 residenti. Il 58% di essi si trova entro i due anni dalla diagnosi, il 20% tra 2 e 5 anni, il 9% tra i 5 e 10 anni, il 12% oltre i 10 anni. La maggiore proporzione di pazienti nella popolazione residente si registra nel Nord Italia. Nel Nord-Ovest sono presenti 8 pazienti ogni 100.000 e nel Nord-Est 5, mentre nel Centro e nel Sud la proporzione si attesta al 3%.

### **Diagnosi**

Il MM tende a occupare estesamente il cavo pleurico, comprimendo e anche invadendo il polmone e altre strutture toraciche. A volte la prima manifestazione è quella di un versamento pleurico ad insorgenza più o meno rapida, ma comunque con tendenza a recidivare dopo la toracentesi. La diagnosi comprende l'indagine radiologica, eventualmente l'esame del liquido di versamento e la biopsia della pleura con ago (TC o Eco-guidata) o per via pleuroscopica. Qualora le tecniche semi-invasive non consentano il raggiungimento della diagnosi è necessario ricorrere alla biopsia chirurgica e la tecnica maggiormente

impiegata è quella della Video Toracosopia Assistita (VATS: Video-Assisted Thoracoscopic Surgery).

La diagnosi microscopica, che si avvale oggi di panel immunoistochimici standardizzati, riconosce tre principali sottotipi di MM: epitelioide (oltre la metà dei casi di MM), sarcomatoide (a peggior prognosi) e bifasico (combinazione delle due componenti).

Per questa patologia non esiste al momento una tecnica riconosciuta valida e appropriata per fare diagnosi precoce.

## Terapia

La chirurgia riveste per questa malattia un ruolo diagnostico (vedi sopra), palliativo e/o curativo. Il suo ruolo palliativo è finalizzato al controllo e riduzione dei sintomi, quali la mancanza di fiato (dispnea): nei pazienti che si presentino con versamento pleurico di notevole entità e/o rapida formazione, il primo provvedimento da mettere in atto è la toracentesi, manovra di rapida e semplice attuazione, che assicura un beneficio sintomatico, anche se generalmente transitorio. Il ricorso ripetuto alla toracentesi può essere fastidioso per il paziente e di conseguenza è invalso l'uso di praticare la pleurodesi, ossia quella manovra chirurgica che, oltre a svuotare lo spazio pleurico dal liquido, ne impedisce la riformazione grazie all'introduzione in cavo di sostanze sclerosanti (quali il talco o anche la bleomicina o le tetracicline).

L'intervento di pleurectomia (decorticazione) ha solitamente un intento citoreducente e/o palliativo, anche se può trovare uno spazio curativo negli stadi precoci di malattia, sempre che venga attuata in modo radicale e in assenza di residuo di malattia.

L'intervento chirurgico di pleuro-pneumonectomia ha un intento radicale, ma le indicazioni sono limitate allo stadio precoce di malattia e ove le condizioni generali e la funzionalità respiratoria del paziente lo consentano. Tale approccio va inoltre preso in considerazione in un contesto multidisciplinare e comunque in centri con personale dedicato e con esperienza in questo ambito.

Il trattamento citotossico combinato è la terapia d'elezione per i pazienti affetti da MM e la doppietta con cisplatino e un antifolato rimane l'approccio d'elezione in prima linea. Due studi randomizzati hanno evidenziato un rilevante vantaggio in sopravvivenza per la combinazione contenente cisplatino e un antifolato (raltitrexed o pemetrexed), rispetto al solo derivato del platino<sup>18,19</sup>. Entrambe le associazioni hanno inoltre dimostrato un miglioramento in termini di qualità di vita e controllo dei sintomi (in termini di dispnea, dolore, fatica e tosse). La valutazione della risposta al trattamento veniva effettuata con esame TC al basale e poi ogni 2-3 cicli. Interessanti dati sono emersi dalla valutazione dei livelli sierici di mesotelina evidenziando una possibile correlazione con i cambiamenti volumetrici della malattia, ma i risultati non sono validati e non sono utilizzati nella pratica clinica come surrogato della valutazione radiologica<sup>20</sup>.

Il numero ottimale di cicli di terapia, sebbene non dimostrato in studi clinici dedicati, è pari a 4-6, considerando 4 cicli sufficienti per quei pazienti con una scarsa tollerabilità al trattamento. Non esiste un'indicazione alla terapia

di mantenimento per il MM. La tempistica con cui questi pazienti vadano trattati è tuttora oggetto di discussione ma si ritiene che la terapia debba essere intrapresa il più presto possibile dopo aver effettuato la diagnosi, anche se esiste un solo studio condotto in un limitato numero di pazienti che si è posto specificatamente tale quesito<sup>17, 21</sup>.

Fatta eccezione per un aumento della tossicità ematologica, gli studi di fase III sopra menzionati non hanno evidenziato una differenza di efficacia nella popolazione anziana, che può quindi giovare dello stesso trattamento della controparte adulta, qualora si presenti in buone condizioni generali (PS=0-1) e in assenza di importanti comorbidità (o comunque controllate farmacologicamente).

La seconda linea di trattamento non prevede una terapia standard, in quanto nessuno studio randomizzato ha mai evidenziato un vantaggio significativo rispetto alla sola terapia di supporto.

Nei pazienti con un rapido peggioramento delle condizioni generali o con importanti comorbidità, soprattutto se scarsamente responsivi alla prima linea di trattamento, l'indicazione alla sola terapia di supporto è da considerarsi di elezione, mentre per gli altri pazienti un trattamento con monochemioterapia (gemcitabina o vinorelbina) può essere considerato<sup>17, 22</sup>.

In piccole casistiche si è dimostrato un vantaggio clinico con il ri-trattamento dei pazienti con pemetrexed (soprattutto dopo un prolungato tempo libero da malattia e, ovviamente, in presenza di una buona risposta alla prima linea)<sup>17, 23</sup>. Una valutazione retrospettiva su 181 pazienti, che avevano per lo più effettuato una prima linea con cisplatino e pemetrexed, ha evidenziato un vantaggio per il ri-trattamento con lo stesso farmaco (superiore in termini di tempo alla progressione e di sopravvivenza complessiva, per quelli ri-trattati con cisplatino/pemetrexed)<sup>24</sup>.

L'assenza di una terapia standard in seconda linea è causa di problematiche anche nel disegno di studi clinici in tale ambito, dove probabilmente la sola *migliore terapia di supporto* (best supportive care) sarebbe il braccio di controllo più indicato, anche se poco applicabile.

Nel MM è stata descritta la perdita di geni oncosoppressori, più che la presenza di mutazioni attivanti: i geni più comunemente colpiti da evento mutazionale sono cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A), neurofibromatosis type 2 (NF2) e BRCA-associated protein 1 (BAP1)<sup>25</sup>.

A dispetto di un'attività di farmaci a bersaglio molecolare sui modelli preclinici e animali, nessuno di questi trova ad oggi un'indicazione nella pratica clinica. Nonostante gli elevati livelli di espressione di EGFR, tutti gli studi fino ad ora condotti con l'impiego di EGFR inibitori si sono rivelati negativi, verosimilmente per la pressochè completa assenza di mutazioni attivanti per questo recettore nelle cellule di MM. Sono in corso valutazioni sull'impiego di farmaci ad azione antiangiogenetica (bevacizumab o nintedanib) in aggiunta a cisplatino/pemetrexed nel trattamento di prima linea del MM. Un altro potenziale bersaglio cellulare è rappresentato dalla mesotelina e differenti farmaci molecolari ad azione inibente (anticorpi monoclonali, vaccini, immunotossine, ecc) sono stati valutati (o sono in corso di valutazione) per lo più nell'ambito di studi di fase I<sup>26, 27</sup>.

NF2 (sopra citato) codifica per una proteina nota come merlina, la cui sop-

pressione causa l'attivazione di svariati meccanismi di segnale tra cui HER1/2, mTOR, ERK, e FAK (Focal Adhesion Kinase), che sono pertanto potenziali bersagli d'azione terapeutica. Uno studio di fase IIB è attualmente in corso per valutare l'azione di un FAK inibitore (defactinib; VS-6063) somministrato per via orale (verso placebo) come terapia di mantenimento nel MM in stadio avanzato, avendo la merlina come fattore di stratificazione (NCT01870609). Per quanto riguarda la via di segnale di mTOR, i dati di uno studio di fase II con everolimus ne hanno dimostrato un'efficacia marginale<sup>28</sup>, mentre non sono ancora disponibili i risultati di un altro studio inteso a valutare l'efficacia dello stesso farmaco, utilizzando la merlina come fattore di selezione dei pazienti (NCT01024946).

Il MM è comunemente caratterizzato da un'importante componente infiammatoria, parzialmente dovuta all'azione indotta dalle fibre di asbesto e questo lo rende potenzialmente candidabile a valutare l'efficacia di farmaci in grado di modulare la risposta immune, tra cui gli inibitori degli immunocheckpoint. Tremelimumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro CTLA-4: in uno studio di fase II in pazienti affetti da MM resistenti a chemioterapia (o con grave tossicità correlata al trattamento citotossico) è stato somministrato tremelimumab alla dose di 15 mg/kg ev ogni 90 giorni riportando un tempo alla progressione medio pari a 6,2 mesi, una sopravvivenza a 1 e 2 anni del 48% e del 37%, rispettivamente<sup>29</sup> e ulteriori studi randomizzati con il confronto con placebo sono stati successivamente condotti (NCT01843374).

## Bibliografia

1. Crocetti E, AIRTUM WG. Italy, the seven tumors with the worst prognosis. *Epidemiol Prev* 2009; 33: 1-2.
2. International Agency for research on cancer. A review of human carcinogens: metals, arsenic, dusts and fibres. IARC Lyon 2012 (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 100C).
3. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Brit J Ind Med* 1955; 12: 81-86.
4. Magnani C, Ferrante D, Barone-Sdesi F, et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup environ Med* 2008; 65: 164-70.
5. Magnani C, Fubini B, Mirabelli D, et al. Pleural mesothelioma: epidemiological and public health issues. Report from the second consensus conference on pleural mesothelioma. *Med Lav* 2013; 104: 191-202.
6. Shukuya T, Serizawa M, Watanabe M, et al. Identification of actionable mutations in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014; 86: 35-40.
7. Xu J, Kadariya Y, Cheung M, Pei J, et al. Germline mutation of Bap1 accelerates development of asbestos-induced malignant mesothelioma. *Cancer Res* 2014; 74: 4388-97.
8. Gordon GJ, Mani M, Mukhopadhyay et al. Inhibitor of apoptosis proteins are regulated by tumor necrosis factor- $\alpha$  in malignant pleural mesothelioma. *J Pathol* 2007; 211: 436-46.
9. Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA. Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 1237-54.
10. Ascoli V, Romeo E, Carnovale et al. Familial malignant mesothelioma: a population study in central Italy (1980-2012). *Cancer Epidemiol* 2014; 38: 273-78.
11. Neri M, Ugolini D, Dianzani I, et al. Genetic susceptibility to malignant pleural mesothelioma and other asbestos-associated diseases. *Mutat Res* 2008; 659: 126-36.
12. Cadby G, Mukherjee S, Musk AW, et al. A genome-wide association study for malignant mesothelioma risk. *Lung Cancer* 2013; 82: 1-8.
13. Legge 27 marzo 1992 n. 257 e successive modifiche ([www.camera.it/temiap/2014/03/24/OCD1770000017.pdf](http://www.camera.it/temiap/2014/03/24/OCD1770000017.pdf)).
14. [www.inail.it](http://www.inail.it)
15. [www.inail.it](http://www.inail.it)
16. Travis W.D., Brambilla E., Muller-Hermelink H.K., Harris C.C. (Eds.): World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press: Lyon 2004.
17. Pinto C, Novello S, Torri V, et al. Second Italian consensus conference on malignant pleural mesothelioma: state of the art and recommendations. *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 328-39.
18. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol*. 2003; 21: 2636-44.

19. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23:6881-9.
20. Creaney J, Francis RJ, Dick IM et al. Serum Soluble Mesothelin Concentrations in Malignant Pleural Mesothelioma: Relationship to Tumor Volume, Clinical Stage and Changes in Tumor Burden. *Clinical Cancer Research* 2011; 17: 1181-1189.
21. O'Brien MER, Watkins D, Ryan C et al. A randomized trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Annals of Oncology*. 2006; 17: 270-5.
22. Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U et al. Secondary (post-study) chemotherapy in the phase III study of pemetrexed + cisplatin vs. cisplatin in malignant pleural mesothelioma is associated with longer survival. *Ann Oncol*. 2005 Jun; 16(6): 923-7.
23. Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer*. 2011; 72: 73-7.
24. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer* 2012; 75: 360-7.
25. Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis*. 2013; 34(7): 1413-1419.
26. Hassan R, Cohen SJ, Philips M, et al. Phase I clinical trial of the chimeric anti-mesothelin monoclonal antibody MO-RAb-009 in patients with mesothelin-expressing cancers. *Clin Cancer Res*. 2010; 16(24): 6132-6138.
27. Hassan R, Bullock S, Premkumar A, et al. Phase I study of SS1P, a recombinant anti-mesothelin immunotoxin given as a bolus IV infusion to patients with mesothelin-expressing mesothelioma, ovarian, and pancreatic cancers. *Clin Cancer Res*. 2007; 13(17): 5144-5149.
28. Ou SH, Moon J, Garland LL, et al. SWOG S0722: phase II study of mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in advanced malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Thorac Oncol*. 2015 Feb; 10(2): 387-91.
29. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14(11): 1104-1111.

# 7 Fattori di rischio: amianto

## Introduzione

Nonostante il bando alla produzione introdotto, nel nostro Paese, nel 1992, la sorveglianza epidemiologica e la prevenzione primaria del rischio neoplastico e non neoplastico legati alla esposizione occupazionale e/o ambientale ad amianto (o asbesto) è sempre attuale in Italia. Infatti, l'amianto è stato ampiamente utilizzato dal dopoguerra fino al 1992 – con più di 3,5 milioni di tonnellate prodotte o importate – mentre le malattie asbesto-correlate sono caratterizzate da un periodo di latenza molto lungo che, per il mesotelioma maligno (MM), può superare i 40 anni dall'inizio dell'esposizione<sup>1</sup>. L'asbesto è un insieme di minerali del gruppo degli inosilicati (serie degli anfiboli) e del gruppo dei fillosilicati (serie del serpentino) tra cui la normativa italiana classifica come amianti le sei fibre elencate in Tabella 28.

Nome	Nome comune
Crisolito	Amianto bianco
Amosite	Amianto bruno
Crocidolite	Amianto blu
Tremolite	
Antofillite	
Actinolite	

**TABELLA 28.** Minerali classificati dalla normativa italiana come amianti

L'uso dell'asbesto, favorito dalle sue eccellenti proprietà di resistenza (termica, elettrica e chimica), di grande flessibilità, di versatilità d'uso e fono-assorbenti, ha visto ampia diffusione in moltissime attività manifatturiere, raggiungendo un picco tra il 1970 e il 1990. A partire dal 1990, è stato progressivamente bandito in molte nazioni ma non in altre quali il Canada, il Brasile, la Federazione Russa e la Cina, che è attualmente il principale produttore al mondo. In Italia, l'utilizzo dell'amianto è avvenuto in misura particolarmente intensa, sia nelle attività di prima trasformazione (industria del cemento-amianto,

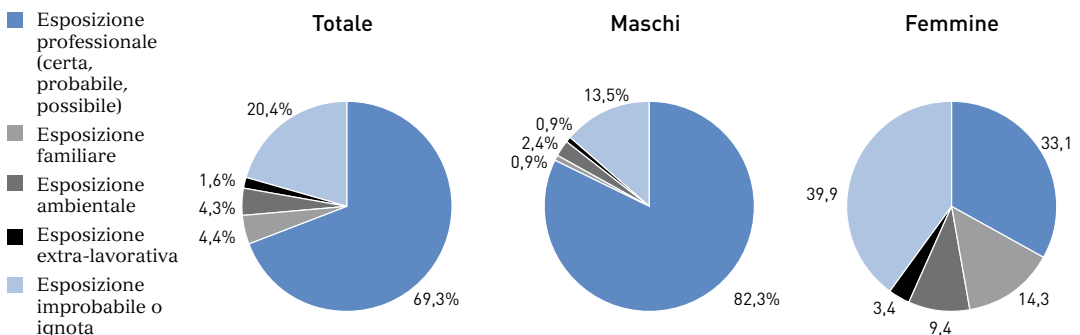
cantieristica navale), sia in numerosissime altre situazioni produttive dove, per la sua capacità isolante, l'amianto è stato utilizzato per la coibentazione e la protezione dal calore di macchinari industriali ed è ancora largamente presente negli ambienti di vita e di lavoro. In Europa sono attesi 200.000 casi di MM nei prossimi 15 anni<sup>2</sup>, mentre in Italia la persistenza di più di 30.000 siti inquinati e la lunga latenza clinica della malattia costituiscono i possibili presupposti di una significativa incidenza del MM nel breve-medio termine, con il conseguente perdurare del consistente carico assistenziale legato alle malattie amianto-correlate.

### La sorveglianza epidemiologica delle malattie asbesto-correlate in Italia

Un ruolo importante per caratterizzare i vari aspetti epidemiologici delle malattie amianto-correlate è svolto, in Italia, dal Registro nazionale dei mesoteliomi (ReNaM), istituito nel 1991 e definitivamente regolato nel 2002 presso l'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL) – oggi INAIL<sup>3</sup>. Attraverso la segnalazione obbligatoria di tutti i casi di MM, al ReNaM è affidato il compito di produrre la stima dell'incidenza del MM in Italia, la definizione delle modalità di esposizione, l'analisi della diffusione territoriale della patologia e l'identificazione di sorgenti ancora ignote di contaminazione ambientale da amianto.

L'archivio del ReNaM comprende 15.845 casi di MM diagnosticati in Italia tra il 1993 e il 2008: l'età media alla diagnosi è di 69 anni, con il 72% dei casi registrati tra gli uomini. Il 93% dei casi di mesotelioma è localizzato alla pleura, il 6% sono casi peritoneali in aggiunta a pochi casi di mesotelioma del pericardio (n=41) e della tunica vaginale del testicolo (n=51)<sup>3</sup>.

Il ruolo dell'asbesto nella cancerogenesi del MM è noto da oltre 50 anni, e la quota di MM attribuibili alla esposizione a questo cancerogeno è nell'ordine del 90%, con una variabilità geografica sostanzialmente determinata dalla modalità di esposizione<sup>2</sup>. L'incidenza del MM dipende dalla dose e dalla durata dell'esposizione all'asbesto nelle sue diverse forme occupazionale, residenziale e domestica. L'esposizione precoce nel corso della vita conferisce un maggiore livello di rischio



**FIGURA 28.** Archivio del Registro nazionale dei mesoteliomi (ReNaM). Distribuzione dei casi per modalità di esposizione ad amianto. Italia, 1993-2008. (Fonte: Binazzi et al, 2013)



e, come accennato in precedenza, il tempo di latenza tra esposizione e diagnosi del MM può superare i 40 anni. Inoltre, la persistenza delle fibre di asbesto nei mesoteli è influenzata dal tipo di fibre e dai meccanismi biologici di eliminazione.

La figura 28 illustra la distribuzione di 12.065 casi di MM diagnosticati tra il 1993 e il 2008 in Italia per i quali era possibile accedere a informazioni sulla modalità di esposizione.

Nell'insieme di questi casi, il 69% presentava un'esposizione professionale (certa, probabile o possibile), il 4% era costituito da familiari di lavoratori esposti all'amianto (viene definita "familiare" l'esposizione in ambiente domestico per convivenza con almeno un lavoratore con esposizione professionale), il 4% era costituito da persone per le quali era stato possibile determinare una esposizione ambientale, mentre per il 2% l'esposizione all'amianto era dovuta ad un'attività extra-lavorativa di svago o hobby. Le quote di attribuzione dell'esposizione all'amianto nei casi sopra descritti risultavano decisamente diverse nei due sessi. La percentuale di persone esposte professionalmente era notevolmente superiore negli uomini (82%) rispetto alle donne (33%), mentre le proporzioni si invertivano riguardo all'esposizione ignota (14% negli uomini, 40% nelle donne), familiare (1% negli uomini, 14% nelle donne) e ambientale (2% negli uomini, 9% nelle donne) (Figura 28).

Tra i casi di MM diagnosticati in Italia, in persone esposte per cause occupazionali o in loro familiari si evidenzia una diminuzione del peso dei settori occupazionali tradizionali – cantieri navali, riparazione e manutenzione delle carrozze ferroviarie, e industria del cemento amianto – e un aumento del peso dei casi di MM in settori in cui l'amianto non risultava fra le materie prime d'uso, e dove la sua presenza può essere misconosciuta. Si tratta, per esempio, di casi di MM insorti nel settore della produzione e manutenzione dei mezzi di trasporto, nell'industria alimentare, nell'industria del legno, nell'industria manifatturiera, nell'agricoltura e allevamento, nella ristorazione, nel settore dell'istruzione e in quello dei servizi. Questi risultati, insieme ai dati di letteratura disponibili, sono suggestivi di un rischio di esposizione all'amianto che potrebbe essere ancora in atto in settori finora poco studiati. Un numero rilevante di casi di MM è stato diagnosticato tra i meccanici e i riparatori di automobili, per i quali l'esposizione ad amianto è stata associata alle attività di pulizia o riparazione dei freni, i quali generano un'elevata aerodispersione di amianto<sup>4</sup>. Una stima quantitativa del rischio di patologie asbesto-correlate è stata prodotta da un'indagine su più di 200.000 meccanici di automobili in Francia, le cui esposizioni derivavano da operazioni di manutenzione di parti contenenti amianto prodotte prima del 1997 (anno del bando dell'amianto in Francia). Ipotizzando un'esposizione ad amianto per tutti i meccanici di automobili compresa tra 0,06 e 0,25 fibre/litro a settimana prima del 1997, e tra 0,01 e 0,06 fibre/litro a settimana dal 1997 fino al 2010, il numero di decessi per tumore del polmone e della pleura è stato stimato in 602 casi «inevitabili» a causa dell'esposizione ad amianto prima del 2003, mentre sono stati previsti altri 43 casi qualora non sia avvenuta la rimozione dell'amianto dalle automobili esistenti<sup>5</sup>.

Studi di igiene industriale hanno valutato le concentrazioni di amianto volatile per i meccanici, in particolare nelle attività di rimozione, riparazione

o installazione di componenti delle frizioni, che determinavano contatto con materiale che, almeno fino agli anni Ottanta, conteneva amianto crisotilo. Negli Stati Uniti, d'altro canto, alcuni studi hanno ricostruito le esposizioni cumulative sui meccanici addetti alla manutenzione dei freni e sui meccanici impiegati nella riparazione di veicoli contenenti elementi in amianto non riscontrando aumenti significativi del rischio neoplastico<sup>6-9</sup>.

La discussione sull'esposizione pregressa ad amianto (lavorativa e non) deve però tener conto di alcune accortezze. Si tratta infatti di indagare anamnesi lavorative, familiari e residenziali molto lontane nel tempo riferite a soggetti spesso in condizioni di salute compromesse, in cui la capacità non solo tecnica ma anche relazionale dell'intervistatore è cruciale. Inoltre, per la storia industriale del nostro Paese, per il costo contenuto e l'ampia disponibilità, l'utilizzo dell'amianto è avvenuto in numerosissime applicazioni industriali (sfruttandone le proprietà di resistenza al fuoco e di insonorizzazione) e talora la sua presenza può risultare inattesa. È verosimile pertanto che l'identificazione delle esposizioni sia incompleta, ma anche che la sua attribuzione difetti talora di specificità, in particolare quando l'esposizione è valutata soltanto come possibile, invece di certa o probabile.

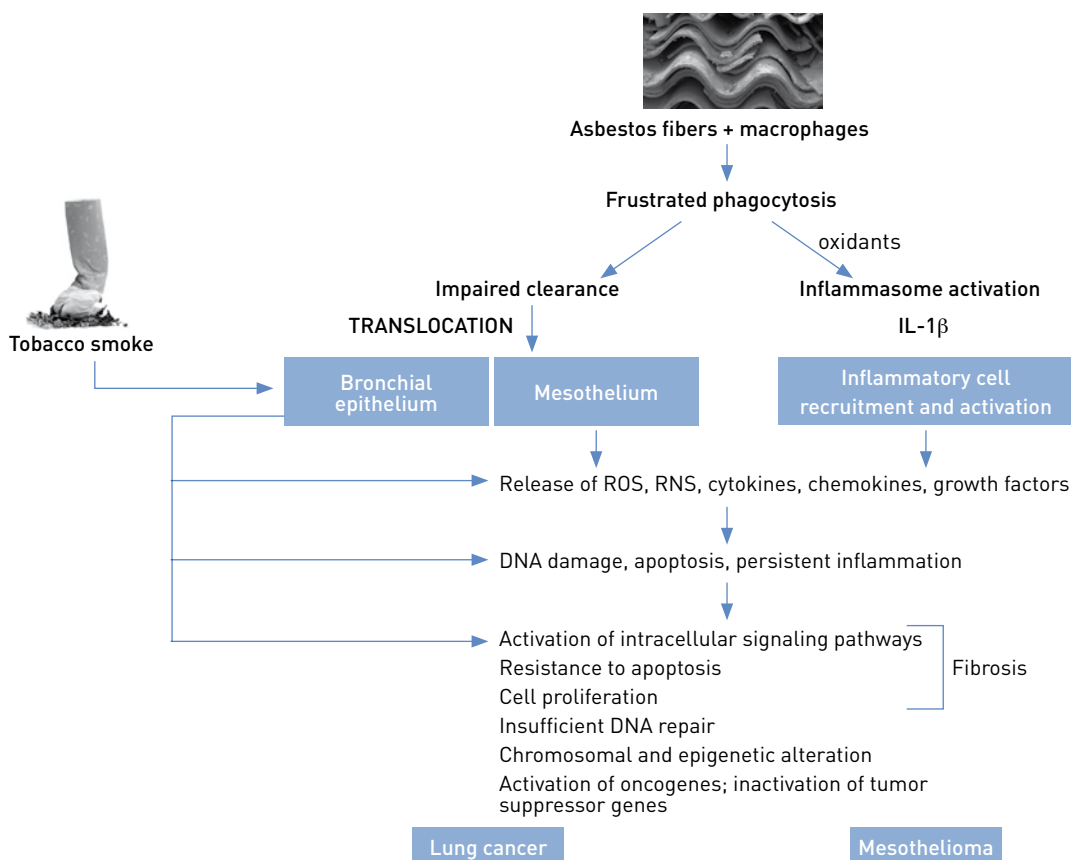


FIGURA 29. Meccanismi di carcinogenesi attribuiti alle fibre di asbesto (Fonte: Monografia IARC, 2012)

## Amianto e tumori

Le conoscenze attuali sul ruolo carcinogenetico dell'asbesto fanno riferimento al complesso delle sei fibre elencate nella Tabella 28 e sono note da molti decenni<sup>2, 10</sup>. L'esposizione a tali fibre avviene principalmente per inalazione o ingestione, anche attraverso acqua potabile contaminata con le fibre di asbesto per erosione naturale, erosione di siti contaminati, o per altre condizioni di degrado di depositi di asbesto. I familiari di lavoratori esposti all'asbesto possono essere a loro volta esposti alle fibre di asbesto attraverso il contatto con indumenti da lavoro o con i capelli dei lavoratori. Per quanto riguarda l'esposizione alle fibre di asbesto tramite inalazione, il grado di penetrazione delle fibre nei polmoni è determinato dal diametro delle fibre – più le fibre sono sottili, più alta la probabilità di depositarsi negli alveoli e di esercitare un maggior effetto cancerogeno<sup>11</sup>. Tali fibre possono generare una azione genotossica sul DNA sia direttamente che indirettamente attraverso meccanismi generali delineati in Figura 29. Le fibre di asbesto si legano ai macrofagi alveolari attraverso una serie di recettori presenti sulla membrana cellulare dei macrofagi stessi. Questo legame dà luogo alla fagocitosi e alla attivazione dei macrofagi, iniziando la catena di eventi che possono portare alla fibrosi polmonare (asbestosi) ed, eventualmente, al carcinoma polmonare o al MM<sup>12</sup>.

In aggiunta al ben dimostrato nesso di causalità tra esposizione alle fibre di asbesto e insorgenza di carcinoma polmonare e MM, la letteratura internazionale è ricca di studi epidemiologici che hanno investigato l'associazione tra asbesto e altre sedi tumorali. Il recente volume 100C della monografia della IARC (2012) sul ruolo dei metalli pesanti nella carcinogenesi, in aggiunta alla indagine sistematica (meta-analisi) di studi di corte condotta negli USA<sup>13</sup>, ha permesso di sintetizzare lo stato delle conoscenze per vari tipi di tumore (Tabella 29). Come si può vedere, nella recente revisione per due nuove sedi neoplastiche – ovaio e laringe – l'esposizione a fibre di asbesto è ritenuta causa accertata dell'insorgenza della neoplasia.

Per quanto riguarda il carcinoma dell'ovaio in particolare, importanti contributi sono giunti dai risultati di studi di coorte condotti in Italia tra lavoratrici esposte all'asbesto in cementifici<sup>14</sup> o in donne con storie di esposizione ambientale (non occupazionale) in quanto mogli di lavoratori esposti all'asbesto<sup>15</sup>.

Sede tumorale	Tipo di associazione	Evidenza di causalità secondo IARC
Mesotelioma maligno	Causale	Sufficiente*
Polmone	Causale	Sufficiente*
Laringe	Causale	Sufficiente *
Ovaio	Causale	Sufficiente*
Stomaco	Positiva	
Colon-retto	Positiva	
Faringe	Positiva	

**TABELLA 29.** Recente classificazione della IARC di associazioni tra diverse sedi tumorali e esposizione ad asbesto (Fonte: Monografia IARC, 2012) \* La IARC considera che la evidenza scientifica sia sufficiente a definire carcinogene tutte le fibre di asbesto elencate in Tabella 28

## Conclusioni

In conclusione, il bando dell'amianto risalente al 1992 e la lunga latenza della malattia inducono a ritenere che, in termini di sanità pubblica, le conseguenze del massiccio utilizzo del materiale nel nostro Paese non possono considerarsi esaurite e che il ruolo della sorveglianza epidemiologica per la prevenzione primaria sia fondamentale, in relazione alla possibilità di circostanze di esposizione ancora in atto. Oggi sono certamente cessate tutte le attività che comportano l'uso diretto, quindi come materia prima, di amianto. Tuttavia, rimane la presenza del materiale sia in ambienti di lavoro noti (soprattutto laddove è stato utilizzato per la coibentazione e non rimosso) e non noti, che in ambienti di vita quotidiana (manufatti, rifiuti, edilizia residenziale). Questo rende di fondamentale importanza il monitoraggio delle popolazioni note per essere state esposte all'asbesto e la raccolta di informazioni complete e accurate, oltre che sul MM, anche sugli altri tre tipi di tumore (polmone, laringe e ovaio), per i quali la IARC ha recentemente riconosciuto nell'asbesto una delle possibili cause.

## Bibliografia

1. Alessandra Binazzi, Alberto Scarselli, Marisa Corfiati et al. Sorveglianza epidemiologica dei mesoteliomi per la prevenzione dell'esposizione ad amianto anche in attività non tradizionalmente coinvolte. *Epidemiol Prev* 2013; 37(1): 35-42.
2. International Agency for research on cancer. A review of human carcinogens: metals, arsenic, dusts and fibres. IARC Lyon 2012 (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 100C).
3. INAIL: Quarto rapporto: Il Registro Nazionale dei mesoteliomi, 2012.
4. Menegozzo M, Izzo F, Canfora ML, Petronzio MF, Menegozzo S. Activity of the Campania Register of Mesothelioma from July 2003 to October 2007. *G Ital Med Lav Ergon* 2007;29(3) Suppl:642-4.
5. Imbernon E, Marchand JL, Garras L, Goldberg M. Quantitative assessment of the risk of lung cancer and pleural mesothelioma among automobile mechanics. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2005;53(5):491-500.
6. Jiang GC, Madl AK, Ingmundson KJ et al. A study of airborne chrysotile concentrations associated with handling, unpacking, and repacking boxes of automobile clutch discs. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008;51(1):87-97.
7. Finley BL, Richter RO, Mowat FS et al. Cumulative asbestos exposure for US automobile mechanics involved in brake repair (circa 1950s-2000). *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2007;17(7):644-55.
8. Blake CL, Dotson GS, Harbison RD. Evaluation of asbestos exposure within the automotive repair industry: a study involving removal of asbestos-containing body sealants and drive clutch replacement. *Regul Toxicol Pharmacol* 2008;52(3):324-31.
9. Richter RO, Finley BL, Paustenbach DJ, Williams PR, Sheehan PJ. An evaluation of short-term exposures of brake mechanics to asbestos during automotive and truck brake cleaning and machining activities. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2009;19(5):458-74.
10. ARC (1973). Some inorganic and organometallic compounds. IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man, 2: 1-181.
11. NTP (2005). NTP 11th Report on Carcinogens. Rep Carcinog, 111-A32.
12. Shukla A, Gulumian M, Hei TK et al. (2003). Multiple roles of oxidants in the pathogenesis of asbestos-induced diseases. *Free Radic Biol Med*, 34: 1117-1129.
13. IOM (2006). Asbestos: Selected Cancers. Institute of Medicine of the National Academy of Science [[http:// books.nap.edu/catalog/11665.html](http://books.nap.edu/catalog/11665.html)]
14. Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi F et al. (2008). Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med*, 65:164-170
15. Ferrante D, Bertolotti M, Todesco A et al. (2007). Cancer mortality and incidence of mesothelioma in a cohort of wives of asbestos workers in Casale Monferrato, Italy. *Environ Health Perspect*, 115: 1401-1405.

## 8

# L'incidenza di secondi tumori in pazienti oncologici in Italia

I Registri Tumori raccolgono informazioni non soltanto sui primi tumori che vengono diagnosticati nei pazienti, ma anche sui tumori successivi. Questi tumori sono definiti secondo delle regole specifiche internazionali che differenziano tumori primitivi da riprese locali e metastasi, sulla base della sede d'insorgenza e delle caratteristiche istologiche del tumore<sup>1</sup>. Il rispetto di queste regole assicura la confrontabilità fra Registri diversi e all'interno dello stesso Registro nel tempo.

AIRTUM ha recentemente analizzato per l'insorgenza di secondi tumori (ST) una coorte di 1.635.060 pazienti affetti da tumore (880.361 maschi e 754.699 femmine), diagnosticati tra il 1976 e il 2010 e seguiti per un follow-up pari a 5.979.338 anni-persona.

Il rischio di avere una seconda diagnosi oncologica cresce con il tempo dalla diagnosi del primo tumore ed è, in media, del 4% per le donne e del 6% per gli uomini dopo 5 anni dalla prima diagnosi, del 6% e del 10% dopo 10 anni, del 10% e del 14% dopo 20 anni e del 12% e del 16% dopo 30 anni.

Nel complesso abbiamo osservato 85.399 ST metacroni (latenza fra diagnosi del primo e del secondo tumore  $\geq 2$  mesi), mentre 77.813,4 tumori erano attesi in base all'incidenza della popolazione generale. Il rapporto fra tassi standardizzati d'incidenza (SIR) è 1,10 (IC 95% 1,09-1,10), cioè i secondi tumori osservati sono il 10% in più rispetto a quelli attesi in base all'incidenza dei tumori nella popolazione generale (Tabella 30).

L'eccesso di secondi tumori è presente tra gli uomini, SIR=1,08 (IC 95% 1,08-1,09) e ancor più tra le donne, 1,12 (IC 95% 1,11-1,13). Inoltre, la frequenza di secondi tumori è particolarmente elevata in coincidenza con la diagnosi del primo tumore, ad esempio nei primi due mesi il SIR è 4,16 (95% IC 4,09-4,22), come mostra la Tabella 30. Questo fenomeno è presumibilmente legato all'effetto dell'iter diagnostico del primo tumore che può portare all'identificazione di altri tumori presenti ma non ancora sintomatici.

Il rischio di ST cambia in relazione all'età, essendo più elevato nei pazienti più giovani e più basso per quelli più anziani. Anche questo risultato è presumibilmente influenzato dalla diversa pressione diagnostica che riguarda i pazienti giovani rispetto a quelli anziani (Tabella 30).

La differenza fra uomini e donne è legata al fatto che, nei due sessi, i tumori sono diversi ed il rischio di ST per ciascuna sede tumorale è diverso dagli altri.

Nella Tabella 31, il rischio di ST è presentato per pazienti affetti dai principali tumori e per sesso.

Un aumento del rischio complessivo di ST è presente per i pazienti, di entrambi i sessi, con un primo tumore della cavità orale (SIR = 1,93 uomini, SIR = 1,48 donne), della faringe (SIR = 2,13, SIR = 1,99), della laringe (SIR = 1,57, SIR = 1,79), dell'esofago (SIR = 1,45, SIR = 1,41), del polmone (SIR = 1,09, SIR = 1,13), del rene (SIR = 1,14, SIR = 1,15), della vescica (SIR = 1,29, SIR = 1,22), della tiroide (SIR = 1,22 in entrambi i sessi), linfoma di Hodgkin (SIR = 1,59, SIR = 1,94) e linfoma non-Hodgkin (SIR = 1,13, SIR = 1,12) e per il gruppo eterogeneo "altre sedi" (SIR = 1,09, SIR = 1,07), come evidenziato nella Tabella 31.

Inoltre, tra gli uomini si osserva un rischio aumentato di ST se la sede di primo tumore è il testicolo (SIR = 1,24), tra le donne se la sede del primo tumore è la colecisti (SIR = 1,21), il melanoma cutaneo (SIR = 1,17), l'osso (SIR = 1,41), la mammella (SIR = 1,12), l'utero cervice (SIR = 1,23) e corpo (SIR = 1,23) o l'ovaio (SIR = 1,18), come evidenziato nella Tabella 31.

		Obs	SIR	[95%CI]
<b>Totale</b>		85.399	1,10	1,09-1,10
<b>Sesso</b>	<b>Uomini</b>	54.518	1,08	1,08-1,09
	<b>Donne</b>	30.881	1,12	1,11-1,13
<b>Età (anni)</b>	<b>0-49</b>	5.707	1,59	1,55-1,63
	<b>50-59</b>	13.681	1,35	1,33-1,37
	<b>60-79</b>	28.950	1,14	1,13-1,16
	<b>70-79</b>	28.593	1,00	0,99-1,01
	<b>80+</b>	8.468	0,84	0,82-0,86
<b>Latenza (mesi)</b>	<b>[0-1]</b>	14.807	4,16	4,09-4,22
	<b>2-11</b>	14.284	1,06	1,05-1,08
	<b>12-59</b>	38.529	1,08	1,07-1,09
	<b>60-119</b>	21.540	1,12	1,11-1,14
	<b>120+</b>	11.046	1,17	1,14-1,19
<b>Periodo</b>	<b>1978-1987</b>	44.880	1,10	1,09-1,11
	<b>1988-1997</b>	12.637	1,08	1,07-1,10
	<b>1998-2010</b>	27.882	1,10	1,09-1,12

**TABELLA 30.** Numero di secondi tumori metacroni (> 2mesi dalla diagnosi del primo) osservati (Obs) e rapporto standardizzato d'incidenza (SIR) con limiti di confidenza al 95%, totale, per sesso, età alla diagnosi del primo tumore, latenza dalla diagnosi del primo tumore e periodo di calendario. I primi due mesi dalla diagnosi del primo tumore sono considerati solo nella latenza.

1° tumore	♂		♀	
	Maschi		Femmine	
	Obs	SIR	Obs	SIR
Cavità orale	1.151	1,93*	286	1,48*
Faringe	937	2,13*	157	1,99*
Laringe	3.863	1,57*	233	1,79*
Esofago	290	1,45*	58	1,41*
Stomaco	2.291	0,97	1.044	0,94
Colon	5.145	0,93*	3.086	1,04
Retto	2.378	0,83*	1.299	0,99
Fegato	662	0,86*	160	0,81*
Colecisti	173	0,80*	209	1,21*
Pancreas	187	0,70*	129	0,78*
Polmone	3.377	1,09*	587	1,13*
Melanoma	1.117	1,01	1.008	1,17*
Tessuti molli	258	1,05	159	1,13
Osso	65	1,06	54	1,41*
Mammella	221	1,11	10.597	1,12*
Utero cervice			870	1,23*
Utero corpo			2614	1,23*
Ovaio			853	1,18*
Prostata	10.956	0,93*		
Testicolo	246	1,24*		
Rene	2.476	1,14*	858	1,15*
Vescica	11.030	1,29*	1.531	1,22*
Vie urinarie	353	1,09	72	1,14
Sistema Nervoso Centrale	160	0,82*	110	0,87
Tiroide	417	1,22*	980	1,22*
Linfoma di Hodgkin	311	1,59*	251	1,94*
Linfoma non-Hodgkin	1.991	1,13*	1.219	1,12*
Mieloma	620	0,92	402	1,00
Leucemia Linfoide	927	1,05	411	1,04
Leucemia Mieloide	252	0,99	141	1,02
Altre Leucemie	23	0,81	16	1,00
Mesotelioma	58	0,65*	25	1,19
Sarcoma Kaposi	238	1,11	60	1,03
Altre sedi	2.345	1,09*	1.402	1,07*
<b>Totale</b>	<b>54.518</b>	<b>1,08*</b>	<b>30.881</b>	<b>1,12*</b>

**TABELLA 31.**

Numero di secondi tumori metacroni (>2 mesi dalla diagnosi del primo) osservati (Obs) e rapporto standardizzato d'incidenza (SIR) per sede di primo tumore per sesso. Sono esclusi i secondi tumori insorgenti nella stesse sede del primo.

\*p < 0,05

Per le sedi tumorali per le quali i SIR sono inferiori all'unità è difficile pensare ad un effetto protettivo dell'essere affetti da un tumore. Piuttosto le cause di questo apparente deficit vanno ricercate in problemi di codifica e nella sottoregistrazione di altri tumori in presenza già di una neoplasia, situazione nella quale è più difficile distinguere un nuovo tumore primitivo da una metastasi.

Per la valutazione dettagliata del rischio di MP per sede di primo e secondo tumore si rimanda alla pubblicazione specifica<sup>2</sup>.

Si conferma che la popolazione oncologica italiana presenta un rischio aumentato di ST per le sedi tumorali che condividono la medesima esposizione a fattori cancerogeni del primo tumore, come, ad esempio, i tumori fumo-correlati. Infatti i pazienti con una prima diagnosi di tumore del polmone, cavità orale, esofago, laringe o vescica presentano un rischio aumentato e bidirezionale (sede-sede) di sviluppare un altro ST nelle stesse sedi tumorali associate al fumo di tabacco, in entrambi i sessi, specialmente tra gli uomini. Inoltre, le donne con il tumore del collo dell'utero hanno un eccesso di rischio per alcune sedi tumorali associate al fumo, come la cavità orale, la laringe, il polmone e la vescica urinaria, per le quali è ipotizzabile anche un ruolo infettivo da parte dell'HPV.

L'associazione reciproca tra le diverse sedi tumorali è presente anche per i tumori alcol-correlati, come cavità orale, faringe, esofago, laringe e fegato. Un ruolo comune di fattori ormonali, nutrizionali e sovrappeso può contribuire a spiegare l'eccesso di rischio bidirezionale di ST per i tumori della mammella femminile, del colon-retto, del corpo dell'utero e dell'ovaio, associazioni da tempo dimostrate.

In conclusione i pazienti oncologici italiani presentano un eccesso medio del 10% di rischio di ST rispetto alla popolazione generale. Questo rischio è presumibilmente ancora più elevato nella pratica clinica, dove l'interesse dei pazienti e dei clinici non è limitato solo a quei ST che soddisfano le definizioni utilizzate dai Registri Tumori, né alle regole di calcolo che è stato necessario seguire per motivi di correttezza e riproducibilità.

Le informazioni relative al rischio sede-specifico sono di supporto al follow-up clinico dei pazienti nel quantificare e qualificare il rischio di ST e nell'indirizzare le indagini di controllo. Tra le indicazioni ai pazienti oncologici non dovrebbero mancare quelle relative al cambiamento degli stili di vita non salutari che dovrebbero essere abitualmente incluse nelle raccomandazioni del follow-up<sup>3</sup>.

## Bibliografia

1. IARC, ENCR, IACR. International rules for multiple primaries cancers (ICDO-3) [http://www.enccr.eu/images/docs/recommendations/MPrules\\_july2004.pdf](http://www.enccr.eu/images/docs/recommendations/MPrules_july2004.pdf), IARC Internal report 2004/02, Lione 2004
2. Airtum Working group. I tumori in Italia - Rapporto 2013. Tumori multipli. *Epidemiologia&Prevenzione*, 4-5, 1-152, 2013, suppl. 1.
3. Pinto BM, Trunzo JJ. Health behaviours during and after a cancer diagnosis. *Cancer*. 2005 Dec 1;104(11 Suppl):2614-23.



# 9 Fumo di sigarette e tumori: update

È datata 1964 la prima pubblicazione ufficiale “U.S. Surgeon General’s Report on Smoking and Health” sull’associazione causale tra fumo di sigarette e il carcinoma polmonare. Nei 50 anni trascorsi da quel primo documento, migliaia di studi condotti in molti Paesi hanno permesso di estendere e approfondire le conoscenze sui danni alla salute provocati dal fumo di sigarette. Con l’accrecersi e il consolidarsi delle conoscenze sui danni alla salute, anche in Italia sono state attivate campagne anti-fumo culminate, nel 2003, con il varo della legge (art. 51 della Legge n. 3 del 16 gennaio 2003) che proibisce il fumo nei locali pubblici. La diminuzione dei tassi di incidenza del carcinoma polmonare negli uomini italiani, e la diminuzione complessiva della prevalenza dei fumatori nella popolazione generale, vanno sicuramente enumerati tra i principali risultati di tutti questi sforzi della comunità scientifica e della sanità pubblica. Altri indicatori, tuttavia, suggeriscono i pericoli che il calo di attenzione della sanità pubblica verso il fumo di tabacco può comportare.

In questo capitolo vengono riassunti i principali dati aggiornati sulla diffusione del fumo di tabacco in Italia, sullo spettro dei tumori associati al fumo di tabacco e sugli andamenti temporali del carcinoma polmonare – con attenzione alle aree italiane coperte da registri tumori di popolazione.

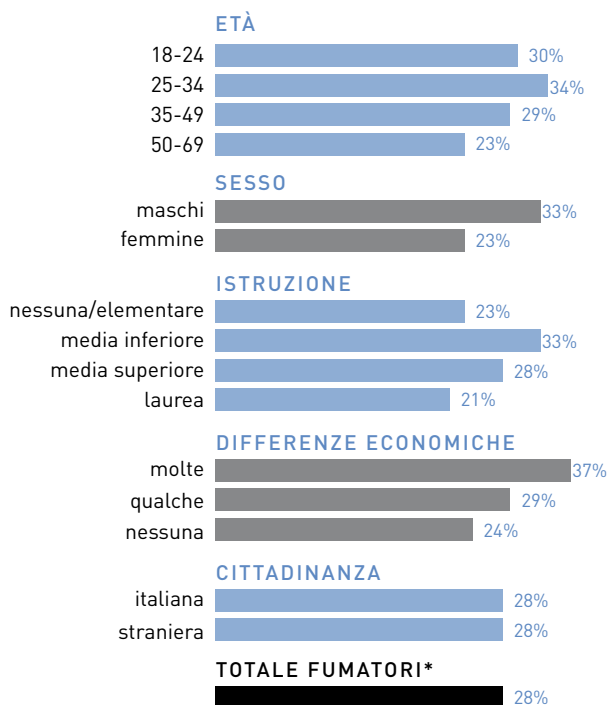
## **La diffusione del fumo di tabacco in Italia**

Tra il 2010 e il 2013, il 28,0% della popolazione italiana in età adulta (18-69 anni) risultava fumatore abituale, secondo le stime fornite dal sistema di sorveglianza PASSI – Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia – (consultabile presso il sito [www.epicentro.iss.it/passi](http://www.epicentro.iss.it/passi)). Circa un quarto dei fumatori (equivalente al 7,3% del complesso della popolazione italiana) risultava essere un forte fumatore, dichiarava cioè di fumare 20 o più sigarette al giorno. Come si può vedere dalla figura 30, le stime PASSI indicano che la classe di età 25-34 è quella in cui si registra la più alta percentuale di fumatori (il 34%). Questo dato è particolarmente allarmante perché: i) si tratta di una generazione che ha verosimilmente iniziato a fumare negli anni in cui era già in vigore la legge che vieta il fumo nei locali pubblici; e ii) perché mostra l’inversione di un pattern caratteristico dei decenni scorsi, in cui l’abitudine al fumo era, soprattutto negli uomini, più frequente nelle classi di età avanzate. Le implicazioni sulla salute pubblica di una così alta prevalenza di fumatori nella popolazione giovane adulta sono gra-

vi perché indicano chiaramente il possibile emergere di una nuova epidemia di malattie legate al tabagismo, tumori in primo luogo. Sebbene l'abitudine al fumo risulti ancora più diffusa negli uomini (33%) che nelle donne, va comunque evidenziato che – nel complesso – il 23% delle donne italiane risulta fumatore abituale (Figura 30). Un dato, questo, altrettanto inquietante che indica la necessità di intraprendere azioni ad ampio spettro di contrasto al tabagismo.

È inoltre interessante notare un'altra inversione di tendenza rispetto ai decenni passati, in quanto il fumo di sigaretta risulta ora più frequente tra le donne di età 50-69 anni e non tra le giovani generazioni come osservato tra gli uomini. Relativamente al grado di istruzione, il 21% dei laureati risulta fumatore, una percentuale inferiore rispetto a quanto registrato nel triennio precedente (22%) e anche (sebbene di pochi punti percentuali) a quanto registrato in persone con minor grado di istruzione. Questo dato è incoraggiante ma allo stesso tempo indicativo degli ostacoli che i cambiamenti negli stili di vita incontrano anche tra le classi più istruite della popolazione italiana (Figura 30).

Dal punto di vista della diffusione geografica del tabagismo, esso risulta relativamente omogeneo nel territorio nazionale (Figura 31). Eccezioni rispetto alla media nazionale (28%) sono rappresentate da tre regioni del Centro-Sud con percentuali di fumatori superiori alla media nazionale (Umbria, Lazio, Cam-



■ % significativamente superiore al pool  
 ■ % non significativamente diversa dal pool  
 ■ % significativamente inferiore al pool

**FIGURA 30.** Percentuale di fumatori in Italia in base all'età, al sesso e al livello di istruzione (Fonte: Sorveglianza PASSI 2013, ISS/CCM)

\* % di fumatori tra la popolazione adulta in Italia (IC 95%: 27,7 - 28,3%)

**FIGURA 31.** Percentuale di fumatori in Italia in base alla regione di residenza (Fonte: Sorveglianza PASSI 2013, ISS/CCM)

\*Passi 2010-2013  
 Pool di Asl: 28% (IC 95%: 27,7 - 28,3%)

pania con il 31% di fumatori) e da cinque regioni del Nord (Veneto, 24%; Provincia Autonoma di Trento, 25%) e del Centro-Sud (Marche, Basilicata e Calabria, 26%) con percentuali di fumatori inferiori alla media nazionale.

L'attenzione degli operatori sanitari nei confronti dell'abitudine al fumo dei pazienti merita attenzione per le potenziali ricadute positive sull'interruzione del tabagismo. Le informazioni fornite dal sistema PASSI indicano che, complessivamente solo quattro persone su dieci, fra quelle che si sono rivolte a un medico o a un operatore sanitario nei 12 mesi precedenti l'intervista, dichiarano di aver ricevuto domande sul proprio comportamento riguardo all'abitudine al fumo. L'attenzione degli operatori sanitari verso il fumo sembra essere maggiore nelle regioni settentrionali (Friuli Venezia Giulia, 47%) che nelle regioni del Sud Italia (Basilicata, 26%) – ad eccezione della Sardegna (59%) in cui si registra la percentuale più alta. Inoltre, nel 2010-2013, oltre la metà dei fumatori hanno ricevuto il consiglio di smettere di fumare, con la più alta percentuale di fumatori che ha ricevuto tale consiglio registrata in Sardegna (64%) e la più bassa nella Provincia Autonoma di Bolzano (36%).

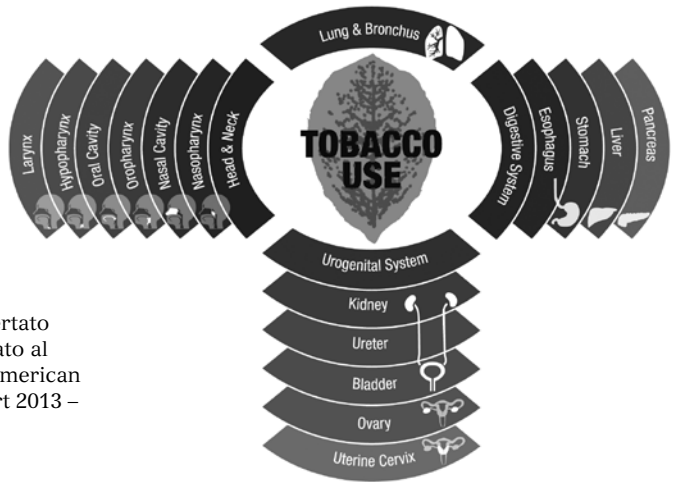
Sebbene la maggioranza degli adulti in Italia non fumi sigarette di tabacco (53%) o abbia smesso di fumarne (19%), i dati forniti dal sistema di sorveglianza PASSI dimostrano la necessità di continuare la lotta al tabagismo. Le inverse tendenze nei due sessi – negli uomini il fumo è più frequente nella fascia sotto i 35 anni, nelle donne sopra i 50 – indicano che per aumentare la consapevolezza dei danni del fumo e favorire scelte personali in tema di salvaguardia della salute sono necessarie azioni mirate e specifiche.

### **Tumori associati al fumo di tabacco**

Come sopra descritto, nonostante le evidenze sui danni alla salute provocati dal fumo di tabacco siano scientificamente consolidate e molto diffuse, poco meno del 30% degli italiani è un fumatore. Secondo l'American Cancer Society, il consumo di tabacco è responsabile – ogni anno nei Paesi industrializzati – di circa il 30% di tutte le morti<sup>1</sup>. In Italia, questa stima corrisponde a più di 180.000 morti annue evitabili, decessi in larga parte dovuti a malattie cardiovascolari, tumori e malattie dell'apparato respiratorio<sup>2</sup>.

L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), Lione, ha raccolto, valutato e pubblicato – dal 1986 – numerose monografie sulle evidenze scientifiche relative alla associazione tra fumo di tabacco e tumori. La pubblicazione più recente<sup>3</sup> ha esaminato le evidenze raccolte tra il 2003 e il 2009, sia per quanto riguarda l'aggiornamento dello spettro delle sedi neoplastiche che per nuovi aspetti di cancerogenesi. In aggiunta a bronchi e polmone, per molte altre sedi di tumore le evidenze attuali sono ritenute sufficienti per attribuire al fumo di tabacco un ruolo etiologico causale (si veda Figura 32 tratta da una pubblicazione dell'American Association for Cancer Research). Tali sedi sono: nasofaringe, cavità nasali, orofaringe, cavo orale, ipofaringe e laringe per la regione testa e collo; esofago, stomaco, fegato, colon-retto e pancreas per l'apparato digerente; rene, uretere, vescica, ovaio, cervice uterina per l'apparato urogenitale; e leucemia mieloide<sup>3</sup>. IARC pagina 125.

È altrettanto ben dimostrato che i rischi alla salute derivanti dal fumo di ta-



**FIGURA 32.** Sedi neoplastiche con accertato aumento significativo del rischio associato al consumo di tabacco (Figura tratta da: American Association for Cancer Research, Report 2013 – Novembre 2013).

bacco non sono solo a carico dei fumatori. Relativamente ai bambini esposti al fumo dei genitori, è accertato un aumento significativo del rischio di epatoblastoma e un'associazione positiva è emersa anche con il rischio di leucemia linfatica acuta. Evidenze riguardanti l'esposizione al fumo passivo e rischio di tumori (soprattutto polmone e vie areo-digestive superiori) confermano che non esiste una dose sicura per l'esposizione al fumo. Smettere di fumare, invece, riduce, dopo 5 anni, del 50% il rischio di sviluppare tumori del cavo orale, dell'esofago e della vescica e, dopo 10 anni, di morire per carcinoma del polmone<sup>4</sup>.

Gli studi sui meccanismi carcinogenetici sono per la maggior parte concentrati sul carcinoma polmonare, sede per la quale è ben accertato che il fumo di tabacco aumenta il rischio per tutti i tipi istologici fino a 20 volte. La durata del fumo di sigarette e, in minor misura, il numero di sigarette fumate (intensità) rappresentano i più importanti determinanti del rischio di carcinoma polmonare. Differenze nella durata e/o nella intensità dell'esposizione al fumo di sigarette possono in parte spiegare i più bassi rischi relativi associati al fumo osservati in alcune popolazioni asiatiche. Tuttavia, numerosi studi sui polimorfismi genetici in popolazioni Afro-Americane o Caucasiche forniscono anche evidenze preliminari a supporto della ipotesi dell'esistenza di diverse suscettibilità su base etnica o razziale al fumo di tabacco<sup>3</sup>. Da questo punto di vista, va notato che i geni specifici causalmente associati all'aumento di rischio del carcinoma polmonare sono ancora poco conosciuti, nonostante siano qualche centinaio quelli investigati con principale attenzione. Il maggior fattore limitante degli studi su singoli geni, infatti, è costituito dal basso potere statistico di trovare associazioni significative per scarsa numerosità quando la frequenza degli alleli è bassa e i rischi relativi modesti (intorno a 1,5 volte)<sup>3</sup>.

Un cenno meritano, in questa sede, i risultati degli studi che riguardano il ruolo di fattori potenzialmente protettivi. In particolare, fattori dietetici (vitamine antiossidanti, carotenoidi, isotiocianati, assunzione totale di frutta e verdura) ed esercizio fisico sono stati associati in alcuni studi a una riduzione del

rischio di carcinoma polmonare. Tuttavia, l'effetto protettivo complessivo della dieta e dell'esercizio fisico viene considerato marginale, rispetto all'enorme impatto negativo del fumo di tabacco. I risultati dello studio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) mostrano una protezione significativa di circa il 20% per ogni 100 grammi di aumento giornaliero nel consumo di verdura e del 10% della frutta<sup>5</sup>. Al contrario, nessun effetto protettivo associato al consumo complessivo di frutta e verdura è emerso nello studio del National Institute of Health degli Stati Uniti "AARP Diet and Health Study" – dove rischi relativi significativamente protettivi sono emersi solo tra gli uomini per il consumo di alcune verdure (tra cui i cavolfiori)<sup>6</sup>.

Inoltre, nessun effetto protettivo è emerso, in fumatori e in non-fumatori, a carico delle vitamine antiossidanti, anche se alcune osservazioni hanno segnalato un ruolo protettivo per le vitamine C ed E. Nessuna evidenza è stata segnalata per un ruolo protettivo della vitamina A<sup>7</sup>. Neanche le osservazioni che suggerivano un ruolo protettivo di alte concentrazioni ematiche di carotenoidi nei confronti del rischio di carcinoma polmonare sono state confermate da studi recenti – soprattutto alla luce di una meta-analisi di studi randomizzati che mostravano rischi di carcinoma polmonare non diversi nelle persone che ricevevano un supplemento di  $\beta$ -carotene rispetto al placebo (rischio relativo 1,10; IC 95%:0,9-1,4)<sup>8</sup>.

### Andamenti temporali del carcinoma polmonare

L'analisi dei dati internazionali dei registri tumore di popolazione dal 1980 in avanti ha mostrato, in Europa e negli Stati Uniti, diversi pattern temporali in relazione ai Paesi studiati, al sesso e ai tipi istologici di carcinoma polmonare<sup>9</sup>. Relativamente all'associazione con il fumo di tabacco, particolare attenzione è stata rivolta agli andamenti dei tipi istologici a cellule squamose (che presenta rischi relativi più grandi in relazione al fumo) e adenocarcinoma (che presenta rischi relativi di dimensioni più contenute). Negli uomini, negli Stati Uniti e nella maggioranza dei Paesi Europei, una chiara diminuzione è stata documentata tra il 1980 e il 1997 (fino a -30% complessivamente nel lungo periodo) nei tassi di incidenza del carcinoma del polmone a cellule squamose e un marcato aumento (fino al 50% nel lungo periodo) dei tassi di incidenza dell'adenocarcinoma. Una osservazione, questa, messa in relazione con la diminuzione del fumo di sigarette negli uomini – mentre nelle donne il quadro complessivo appariva più articolato<sup>9</sup>.

Complessivamente, nelle aree italiane coperte da registri tumore, tra il 1999 e il 2010 l'incidenza del carcinoma del polmone è diminuita del 20,0% tra gli uomini (da 87,6 a 70,0 casi/100.000, rispettivamente), mentre è aumentata del 36% nelle donne (da 16,3 a 22,0 casi/100.000 tra il 1999 e il 2010)<sup>Figura 16a-b</sup>.

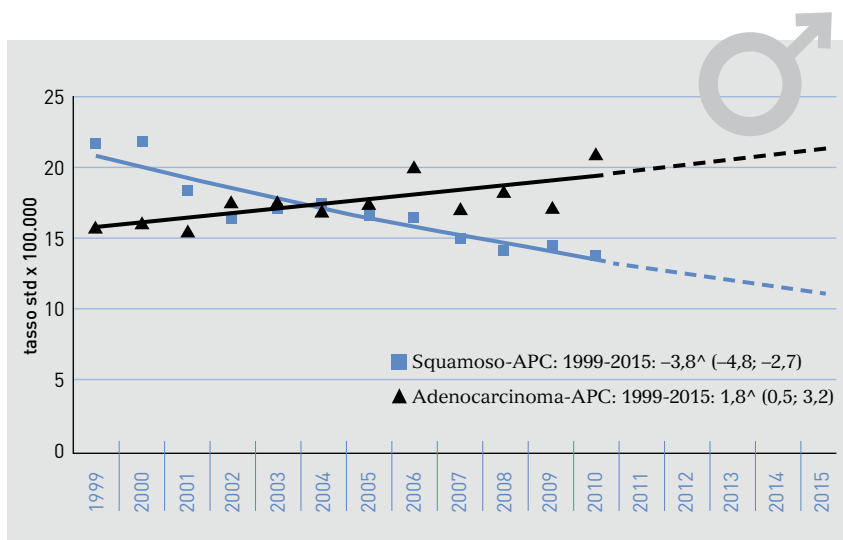
Come si può vedere dalle Figure 33 e 34, anche in Italia gli andamenti temporali del carcinoma polmonare presentavano variazioni sostanziali nei due sessi e in base ai tipi istologici. Tra il 1999 e il 2011, negli uomini la variazione media annuale dei tassi di incidenza (APC) era diminuita del -3,8% per quanto riguarda il tipo squamocellulare e aumentata in modo non statisticamente significativo (+1,8%) per l'adenocarcinoma (Figura 33).

Nelle donne, invece, la variazione annuale dei tassi di incidenza (APC) era del +7,0% per l'adenocarcinoma, mentre era aumentata in modo non statisticamente significativo (+1,7%) per quanto riguarda il tipo squamocellulare (Figura 34).

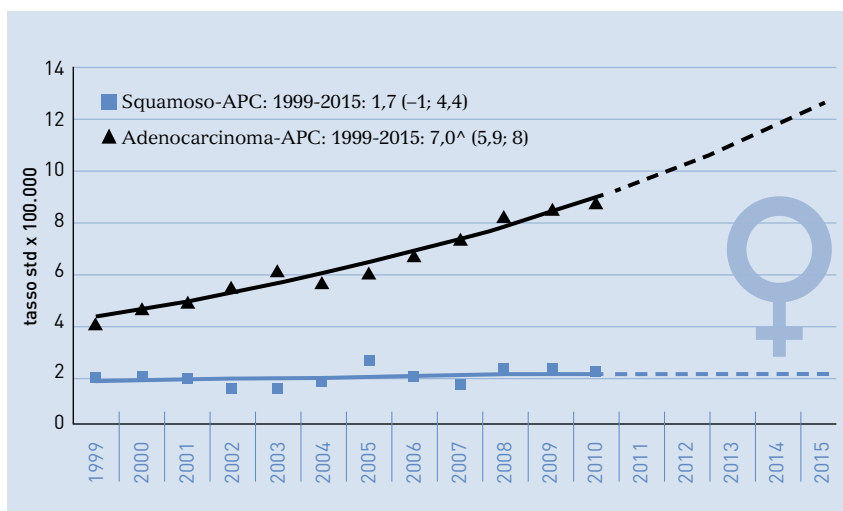
### Le sigarette elettroniche

Lo stato dell'arte delle conoscenze riguardanti gli aspetti sociali, sanitari, scientifici e legislativi della diffusione delle sigarette elettroniche (o electronic cigarette, e-cig) è stato ben documentato dai ricercatori dell'Istituto Superiore di Sanità attraverso una vasta documentazione raccolta nel Rapporto ISTISAN 13/42, a cura di Roberta Pacifici e Rosa Draisci<sup>10</sup>. La sigaretta elettronica

**FIGURA 33.**  
Andamenti del carcinoma polmonare per tipo istologico nelle aree italiane coperte da registri tumore. Uomini, 1999-2011  
APC= Annual percent change



**FIGURA 34.**  
Andamenti del carcinoma polmonare per tipo istologico nelle aree italiane coperte da registri tumore. Donne, 1999-2011  
APC= Annual percent change



è un prodotto commerciale inventato in Cina nel 2003 con lo scopo di imitare il sistema di inalazione della nicotina della sigaretta di tabacco. Esistono molti tipi di sigarette elettroniche, con diverse forme estetiche e cartucce per il funzionamento, contenenti miscele di sostanze che vengono vaporizzate e che possono contenere aromi e nicotina. In pochi anni le e-cig sono diventate molto popolari nei Paesi ad alto reddito e hanno conquistato il mercato italiano a partire dal 2010.

Poiché la diffusione della e-cig è relativamente recente, poco si sa sulla sua reale diffusione, sulle motivazioni che spingono il consumatore ad avvicinarsi ad essa e sulle possibili conseguenze per la salute. L'evoluzione del fenomeno commerciale globalizzato legato all'uso della sigaretta elettronica, in assenza di un contemporaneo e chiaro quadro regolatorio e di evidenze scientifiche esauritive su eventuali rischi e sui criteri di sicurezza, ha destato l'attenzione delle Istituzioni, enti governativi, organizzazioni sanitarie e società medico-scientifiche a causa delle possibili ricadute sulla salute pubblica.

Alcune indagini condotte a livello internazionale tra gli utilizzatori di e-cig suggeriscono che molti di essi sono ex-fumatori o fumatori di sigarette tradizionali che utilizzano le sigarette elettroniche per ridurre il numero di sigarette fumate o per tentare di smettere di fumare<sup>11</sup>. Uno studio statunitense ha mostrato che la conoscenza della sigaretta elettronica tra i cittadini americani è passata dal 16,4% del 2009 al 32,2% nel 2010, in concomitanza con un incremento nel suo consumo (dallo 0,6% nel 2009 al 2,7% nel 2010)<sup>12</sup>. Inoltre, uno studio pubblicato nel 2013, che ha reclutato quasi 6.000 persone tra ex-fumatori e fumatori in 4 diversi Paesi (Canada, Stati Uniti, Regno Unito e Australia), ha messo in luce che il grado di conoscenza della e-cig tra gli intervistati è mediamente del 46,6% (73% negli Stati Uniti, 54% nel Regno Unito, 40% in Canada, 20% in Australia).

L'uso abituale della sigaretta elettronica è risultato maggiore tra i fumatori occasionali e i forti fumatori ( $\geq 20$  sigarette al giorno). Tra i consumatori abituali di e-cig, il 79,8% ha riferito di utilizzarla perché considerata meno dannosa rispetto alle sigarette tradizionali, il 75,4% ha dichiarato di utilizzarla con lo scopo di ridurre il numero di sigarette fumate, mentre l'85,1% ha riferito di utilizzare le sigarette elettroniche come aiuto per smettere di fumare<sup>13</sup>.

A livello europeo, nel maggio 2012 la Commissione Europea ha pubblicato un rapporto relativo agli atteggiamenti dei cittadini europei nei confronti del tabacco (disponibile all'indirizzo: [http://ec.europa.eu/public\\_opinion/archives/ebs/ebs\\_385\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/public_opinion/archives/ebs/ebs_385_en.pdf)). Un intero capitolo è dedicato alla sigaretta elettronica, e in particolare alla sua diffusione negli stati membri e al grado di conoscenza dei cittadini europei. Dal rapporto emerge che, complessivamente, il 46% dei cittadini europei conosce bene la sigaretta elettronica, mentre il 23% ne ha sentito parlare ma non sa esattamente di cosa si tratti. C'è tuttavia un'ampia variabilità nel grado di conoscenza della e-cig, si passa – per esempio – dal 66% degli svedesi che dichiara di non conoscere la sigaretta elettronica al 64% dei finlandesi che dichiara di sapere esattamente di cosa si tratta. Allo stesso modo, il 27% dei cittadini europei ritiene che le sigarette elettroniche siano pericolose per la salute, ma anche in questo caso si rileva una grande variabilità nella percezio-

ne di pericolosità della e-cig: ritenuta molto elevata (53% degli intervistati) tra i finlandesi, bassa tra gli spagnoli (15%) e gli inglesi (15%).

Per quanto riguarda la situazione italiana, una indagine DOXA condotta nel 2013<sup>14</sup> indica un netto aumento della percentuale di italiani che dichiara di conoscere la e-cig: oltre il 91% nel 2013, in deciso aumento rispetto al 72% dell'anno precedente. Da notare, inoltre, che da parte degli italiani all'aumento della conoscenza della sigaretta elettronica corrisponde anche un aumento di coloro che non intendono provarla (74,2% nel 2013 vs il 52,4% registrato nel 2012). Sono circa 1,9 milioni, pari al 3,2%, gli italiani utilizzatori di sigaretta elettronica e di questi circa 600.000 la utilizzano circa 9 volte al giorno – nel 93% dei casi utilizzano una e-cig contenente nicotina. L'indagine DOXA non ha messo in rilievo differenze di genere per quanto riguarda gli utilizzatori di sigarette elettroniche, mentre interessanti differenze sono emerse quando sono stati confrontati, stratificandoli per età, i fumatori di sigarette tradizionali rispetto ai consumatori di sigarette elettroniche (Figura 35). In particolare, i giovani (15-24 anni) scelgono prevalentemente di utilizzare la sigaretta elettronica (23,6%) rispetto al fumo di sigaretta tradizionale (11,4%). Gli utilizzatori della sigaretta elettronica, inoltre, hanno un'età media inferiore rispetto ai fumatori di sigarette (39 anni contro i 45 anni dei fumatori tradizionali).

Sul piano epidemiologico è interessante notare quali conseguenze tra i fumatori abbia determinato l'uso della sigaretta elettronica sul consumo delle sigarette tradizionali (Figura 36). Dall'indagine DOXA emerge che solo l'11% dei consumatori abituali di e-cig ha di fatto smesso di fumare. Oltre il 67% degli intervistati ha modificato le proprie abitudini riducendo drasticamente (23%) o leggermente (44%) il numero di sigarette fumate al giorno. Il 22% di persone non ha modificato le proprie abitudini tabagiche aggiungendo quindi all'uso abituale di sigarette tradizionali anche quello delle e-cig<sup>14</sup>.

Gli organismi internazionali che si occupano delle conseguenze sulla salute derivanti dall'utilizzo delle e-cig concordano nell'affermare la necessità di un approfondito monitoraggio sia per le conseguenze sul breve-medio periodo che per il lungo periodo. Mentre, attualmente, non sono emerse evidenze relative agli effetti delle e-cig sul rischio neoplastico, il monitoraggio si è sostanzialmente concentrato sul rischio collegato alla presenza della nicotina e del benzene. Da questo punto di vista, è interessante sottolineare il rilevante incremento di richieste di consulenza sottoposte dagli utilizzatori di e-cig ai centri antiveleno. Presso il centro antiveleni di Milano, per esempio, la gestione di esposizioni umane alle miscele liquide e/o ai vapori della sigaretta elettronica sono passate da 42 casi nel 2012 a 129 nel corso dei primi 6 mesi del 2013, un dato significativo del rapido diffondersi dell'uso delle e-cig<sup>10</sup>. La disponibilità sul mercato di miscele contenenti nicotina a concentrazioni che possono risultare pericolose pone, quindi, un problema di sicurezza e di assunzione di adeguate misure di prevenzione. Infatti, esposizioni a breve termine a nicotina possono causare irritazione degli occhi e della pelle, effetti a carico del sistema cardiovascolare e del sistema nervoso centrale, cui possono seguire convulsioni e insufficienza respiratoria. La dose media letale per l'adulto è stimata tra 40 e 60 mg, corrispondente a 0,6-1,0 mg/kg peso corporeo, mentre nei bambini



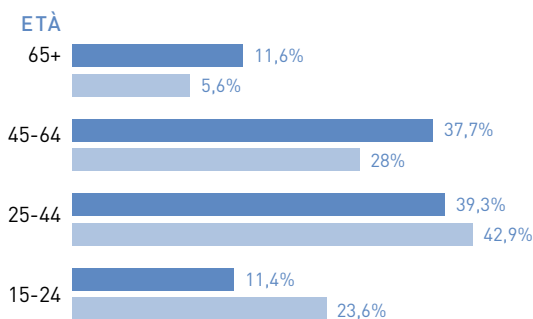
circa 10 mg possono dar luogo ad effetti con conseguenze letali<sup>15</sup>. Si tenga presente, in quest'ottica, che le miscele disponibili sul mercato possono contenere quantitativi variabili di nicotina generalmente compresi tra 6 e 26 mg/mL, che possono arrivare anche a 36 mg/mL per le confezioni acquistabili su internet<sup>16</sup>.

## Conclusioni

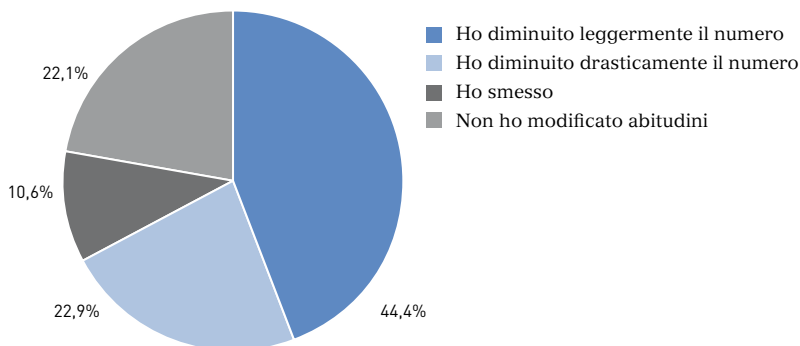
Nonostante i danni alla salute causati dal fumo di tabacco siano noti da decenni, poco meno di un italiano su tre è un fumatore abituale – incluso un laureato su cinque. La legge sul divieto di fumo nei locali pubblici – in vigore ormai da più di un decennio – ha indubbiamente aumentato la consapevolezza generale sui danni del fumo. Tuttavia, i pattern epidemiologici recentemente emersi negli uomini e donne italiane sono particolarmente preoccupanti nei giovani, dove il fumo persiste come uno dei più gravi problemi di sanità pubblica. I dati del sistema PASSI, le statistiche sulle cause di morte e i dati dei Registri Tumori italiani sono coerenti nell'indicare che sono decine di migliaia le vite che, ogni anno, possono essere salvate attraverso un continuo sviluppo e attuazione di strategie volte alla prevenzione, al controllo e alla cessazione del fumo nella popolazione. La recente introduzione e diffusione anche nel mercato italiano delle e-cig pone ulteriori problemi sia socio-sanitari che culturali riproponendo, in maniera subdola, il modello del "fumo senza danni" ormai relativamente sconfitto per il fumo di tabacco.

**FIGURA 35.**  
Uso della sigaretta elettronica in Italia per fasce di età (fonte: rapporto ISTISAN 2013)

■ Tutti fumatori  
■ User abituali



**FIGURA 36.**  
Conseguenze dell'uso abituale della sigaretta elettronica sul consumo delle sigarette tradizionali (fonte: rapporto ISTISAN 2013)



## Bibliografia

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2013. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2013.
2. Di Fraia G, Spizzichino D, Frova L., et al. Sopravvivenza e mortalità per causa. In: Università Cattolica del sacro Cuore, 10° Rapporto Osservasalute 2012, pgg: 29-45.
3. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to humans. Personal habits and indoor combustions. Volume 100E, Lyon, 2012.
4. U.S. Department of Health and Human Services. How tobacco smoke causes disease: the biology and behavioral basis for smoking-attributable disease: a report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office of Smoking and Health; 2010.
5. Linseisen J, Rohrmann S, Miller AB et al. Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk: updated information from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer*, 2007, 121:1103-1114.
6. Wright ME, Park Y, Subar AF et al. Intakes of fruit, vegetables, and specific botanical groups in relation to lung cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol*, 2008, 168:1024-1034.
7. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Freire-Garabal M, Barros-Dios JM. Antioxidant vitamins and risk of lung cancer. *Curr Pharm Des*, 2006, 12:599-613.
8. Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G et al. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 2008, 88:372-383.
9. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adeno-carcinoma rates rising. *Int J Cancer*, 2005, 117:294-299.
10. Sigaretta elettronica: conoscenze disponibili e azioni di sanità pubblica. A cura di Roberta Pacifici e Rosa Draisci 2013, iii, 95 p. Rapporti ISTISAN 13/42
11. Etter JF. Electronic cigarettes: a survey of users. *BMC Public Health* 2010;10:231-7.
12. Regan AK, Promoff G, Dube SR, Arrazola R. Electronic nicotine delivery systems: adult use and awareness of the "e-cigarette" in the U.S. *Tob Control* 2011;22(1):19-23.
13. Adkison S, O'Connor RJ, et al. Electronic nicotine delivery systems: international tobacco control four-country survey. *Am J Prev Med* 2013; 44(3):207-15.
14. DOXA. Il fumo in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità-DOXA; 2013.
15. EFSA Statement. Potential risks for public health due to the presence of nicotine in wild mushrooms The EFSA Journal 2009; RN-286, 6-47.
16. German Cancer Research Center. Electronic Cigarettes – An Overview. Red Series Tobacco Prevention and Tobacco Control; Volume 19. Heidelberg; 2013. Disponibile all'indirizzo: <http://www.dkfz.de/en/presse/download/RS-Vol19-E-Cigarettes-EN.pdf>.

# 10 Dati regionali

I Registri Tumori AIRTUM hanno recentemente collaborato a un progetto per la stima della frequenza di alcuni dei principali tumori nelle Regioni italiane <sup>1</sup>.

Nella Tabella 32 sono presentate per Regione, per alcuni dei principali tumori e i due sessi, le numerosità indicative relative ai casi incidenti nel 2014.

Regioni	Stomaco		Colon-retto		Polmone		Melanoma		Mammella	Cervice	Prostata
	M	F	M	F	M	F	M	F	F	F	M
Piemonte	530	380	2.848	2.168	1.910	970	570	710	3.320	160	4.860
Valle d'Aosta	<50	<50	77	59	50	<50	<50	<50	90	<50	130
Liguria	220	180	1.230	885	910	470	250	240	1.590	50	1.360
Lombardia	1.470	1.170	5.155	4.101	5.100	2.100	1.580	1.080	9.930	220	7.430
Trentino A. Adige	150	90	562	424	310	230	120	190	960	<50	1.080
Veneto	570	430	2.889	2.268	2.060	1.020	790	570	3.980	110	3.990
Friuli V. Giulia	230	120	893	620	490	290	230	120	1.350	60	1.100
Emilia Romagna	760	560	3.304	2.228	1.990	1.160	640	650	3.760	150	3.780
Marche	320	220	905	743	590	300	270	340	1.310	50	1.210
Toscana	640	490	2.510	2.030	1.660	690	600	550	3.380	110	3.230
Umbria	180	160	623	452	330	170	120	210	820	<50	600
Lazio	790	620	3.447	2.604	2.660	1.690	850	1.060	6.340	140	5.020
Campania	690	440	2.569	1.836	2.910	910	570	220	4.050	140	2.880
Abruzzo	210	130	774	473	520	120	140	100	1.260	<50	540
Molise	50	<50	189	116	130	<50	<50	<50	300	<50	130
Puglia	400	280	1.807	1396	1.840	330	420	210	4.270	100	1.460
Basilicata	90	50	318	234	230	<50	<50	<50	560	<50	350
Calabria	280	160	1.015	748	730	120	110	<50	1.860	<50	1.120
Sardegna	150	90	981	536	790	230	80	120	1.690	<50	660
Sicilia	510	310	2.406	1.452	1.920	520	360	220	4.530	90	2.950

**TABELLA 32.** Numero di casi stimati per l'anno 2014 nelle singole regioni italiane per le principali sedi tumorali (da Gatta et al.<sup>2</sup> modificata).

Abbiamo scelto di arrotondare i numeri rispetto ai dati originali per sottolineare come le stime abbiano un valore d'ordine di grandezza e che sia questo ordine di grandezza l'informazione rilevante e non il numero preciso che per definizione difficilmente sarà esatto. Le stime stesse sono soggette a una variabilità statistica, che non è qui indicata, che dovrebbe informare sull'ambito di variabilità del numero "vero". Senza entrare nel dettaglio dei metodi utilizzati, per i quali si rimanda all'articolo citato, si ricorda come metodi di stima diversi, come quelli utilizzati e presentati anche in questi Numeri, producono stime diverse, ma che questa diversità è, solitamente, solo apparente e non influisce sull'ordine di grandezza.

Regioni	Residenti	% 65+	Attesa di vita M	Attesa di vita F	% stranieri residenti	% fumatori	Tasso std dimissioni tumori maligni	% ricoveri ordinari acuti emigrati altra regione	% ricoveri ordinari acuti immigrati altra regione
Piemonte	4.407.499	23%	79,2	84,4	9%	23%	110,7	7%	6%
Valle d'Aosta	127.425	21%	79,2	84,4	7%	17%	151,6	21%	12%
Liguria	1.592.064	27%	79,1	84,1	8%	21%	162,9	14%	11%
Lombardia	9.809.298	20%	79,9	84,7	11%	23%	113,9	4%	10%
Trentino Alto Adige	1.033.350	19%	80,2	85,7	9%	19%	106,9	9%	11%
Veneto	4.895.756	20%	79,8	85,0	10%	19%	106,6	6%	9%
Friuli V. Giulia	1.226.794	24%	79,0	84,4	9%	22%	144,8	6%	9%
Emilia Romagna	4.386.829	23%	80,0	84,7	11%	21%	141,1	6%	15%
Marche	1.553.012	23%	80,3	85,4	9%	22%	128,8	11%	11%
Toscana	3.708.797	24%	80,1	85,0	10%	23%	112,4	6%	12%
Umbria	894.851	23%	80,0	85,1	11%	22%	125,6	11%	16%
Lazio	5.614.355	20%	79,1	84,5	10%	27%	117,3	7%	9%
Campania	5.799.240	16%	77,7	83,0	3%	23%	109,9	8%	3%
Abruzzo	1.324.391	22%	79,2	84,9	6%	24%	116,8	16%	11%
Molise	316.463	22%	79,2	84,9	3%	22%	129,7	21%	26%
Puglia	4.070.666	19%	79,7	84,4	2%	21%	120,7	7%	5%
Basilicata	582.540	20%	79,4	84,6	3%	24%	119,3	22%	16%
Calabria	1.984.907	19%	79,4	84,7	4%	19%	95,96	17%	4%
Sardegna	1.656.629	20%	78,8	84,9	2%	20%	133,6	5%	2%
Sicilia	5.025.465	19%	78,7	83,4	3%	23%	118,0	7%	2%

L'informazione presentata nella Tabella 32 è utile a definire l'entità del carico diagnostico-assistenziale determinato dai casi di nuova diagnosi nel 2014 a livello di ciascuna Regione. Questo carico cambia da Regione a Regione e da tumore a tumore passando dall'ordine delle decine a quello delle centinaia fino alle migliaia di nuovi casi.

I determinanti sono da riferirsi alla diversa frequenza relativa delle tipologie tumorali esaminate e soprattutto dalla diversa dimensione delle popolazioni residenti nelle varie Regioni.

Dalla Tabella 33 si vede come la Valle d'Aosta sia la regione meno popolata d'Italia con circa 130.000 abitanti pari allo 0,2% del totale degli italiani, al contrario la Lombardia con quasi 10.000.000 milioni di abitanti rappresenta il 16% della popolazione del nostro Paese.

La dimensione della popolazione è il primo punto da considerare nella programmazione sanitaria nella definizione della scelta di miglior equilibrio fra diritto ad una assistenza in prossimità alla propria residenza, che possa garantire un'equità d'accesso, e casistiche cliniche di volume adeguato a garantire un'attività qualificata. Una revisione sistematica della letteratura ha evidenziato ad esempio una relazione fra volume di attività e mortalità a 30 giorni per la chirurgia di diverse sedi tumorali<sup>3</sup>.

Una parte delle differenze è legata al gradiente d'incidenza che generalmente è decrescente con valori più elevati al Nord e minori al Sud, come descritto nel paragrafo sui confronti nazionali. Il ruolo di una diversa esposizione a fattori di rischio può essere ipotizzato, ad esempio, nella differenza fra Piemonte e Puglia che hanno un numero simile di abitanti ma un'incidenza di tumori del polmone tra le donne molto diversa presumibilmente per una maggior abitudine al fumo di tabacco, nei decenni trascorsi, delle donne piemontesi rispetto alle pugliesi. Attualmente la prevalenza di fumatori (nella Tabella 27 a pagina 78 è presentato il dato complessivo per uomini e donne) sembra più uniforme con il valore più elevato nella regione Lazio.

Come ampiamente descritto, un altro aspetto che influisce in modo rilevante sulla frequenza dei tumori è la composizione per età, ovvero la quota di soggetti anziani nei quali l'incidenza oncologica è più elevata. La percentuale di soggetti di 65+ anni varia molto in Italia, passando dal 16% in Campania al 27% in Liguria. La quota di soggetti di 65+ anni è in media più elevata nelle regioni del Centro-Nord e minore in quelle del Sud a fronte di una speranza di vita alla nascita leggermente inferiore nel Sud sia per i maschi che le femmine.

Le stime presentate nella Tabella 26 (pagina 77) sono prodotte assumendo che nel breve periodo gli andamenti dei principali indicatori epidemiologici sui quali sono basate rimangano invariati. Nella maggior parte dei casi è ragione-

Screening *		
Colon-retto	Cervice	Mamm.
36%	60%	60%
62%	72%	67%
16%	13%	41%
58%	19%	67%
32%	40%	64%
57%	48%	62%
45%	59%	68%
64%	62%	71%
21%	49%	46%
54%	63%	70%
53%	60%	66%
11%	29%	47%
10%	21%	21%
13%	37%	33%
37%	34%	52%
7%	27%	38%
29%	60%	62%
9%	33%	29%
20%	44%	36%
7%	29%	32%

**TABELLA 33.** Per ciascuna regione sono indicati: il numero di residenti, l'indice di vecchiaia, la speranza di vita alla nascita per uomini e donne, il numero di stranieri, la percentuale di fumatori, il tasso standardizzato per età (std) di dimissioni ospedaliere per tumori e la percentuale di soggetti che hanno riferito di aver effettuato un esame di screening all'interno di un programma. I dati sono tratti da Health for All Italia 2013<sup>4</sup> e dall'Osservatorio nazionale screening (ONS)<sup>5</sup>.

vole pensare che questo accada. Ad esempio, considerata la passata e attuale prevalenza di fumatori nei due sessi, è ragionevole pensare che la frequenza delle diagnosi di tumore del polmone prosegua nella sua diminuzione tra gli uomini e nel suo incremento tra le donne. Tuttavia è necessario considerare che alcuni eventi potrebbero modificare anche di molto il numero delle nuove diagnosi: è caso dell'introduzione e della diffusione di nuovi test diagnostici o dell'attivazione di programmi di screening organizzati e del conseguente aumento del numero di diagnosi di casi prevalenti asintomatici.

A questo proposito, proprio la diversa diffusione di programmi di diagnosi precoce può aver influito sulle stime relative a quei tumori per i quali sono disponibili sia programmi organizzati (mammella femminile, colon-retto, cervice uterina) e anche per quelle sedi tumorali oggetto di diagnosi precoce come il melanoma e la prostata.

La partecipazione ai programmi di screening inclusi tra i Livelli Essenziali di Assistenza appare, dai dati dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS [www.osservatorionazionale screening.it](http://www.osservatorionazionale screening.it))<sup>5</sup>, ancora disomogenea nel nostro Paese, con partecipazioni generalmente inferiori, per tutti e tre gli screening, nelle Regioni meridionali. Quindi, nell'uso delle stime regionali della frequenza delle singole patologie tumorali, bisogna considerare che un cambiamento, come quello determinato da una maggiore diffusione o partecipazione a questo tipo di interventi, può influire sul fenomeno.

Per concludere, è necessario tener presente come molte siano le variabili che possono influire sulle stime d'incidenza e sulle differenze d'incidenza stimate fra regioni<sup>2</sup>, alcune indicate in questo paragrafo, quali le caratteristiche demografiche delle popolazioni, i livelli di esposizione a cancerogeni e a fattori di rischio e protettivi, la diffusione di programmi di screening, ecc., e come le stime siano sensibili a cambiamenti nelle assunzioni sulle quali sono basate.

L'importanza delle stime sta nell'ordine di grandezza che queste esprimono. Questa misura rappresenta i bisogni dei pazienti e quindi i carichi da considerare per guidare la programmazione dei servizi di diagnosi e cura per soddisfare al meglio questi bisogni.

Contemporaneamente, le politiche sanitarie devono avere l'obiettivo di ridurre questi numeri e questo può essere realizzato promuovendo la prevenzione primaria e secondaria.

## Bibliografia

1. Silvia Rossi, Emanuele Crocetti, Riccardo Capocaccia, Gemma Gatta, the AIRTUM Working Group. Estimates of cancer burden in Italy. *Tumori* 2013;99(3):416-424
2. Gatta G, Rossi S, Capocaccia R. Cancer burden estimates and forecasts: uses and cautions. *Tumori* 2013;99(3):439-443.
3. Amato L, Colais P, Davoli M, Ferroni E, Fusco D, Minozzi S, Moirano F, Sciattella P, Vecchi S, Ventura M, Perucci CA. Volume and health outcomes: evidence from systematic reviews and from evaluation of Italian hospital data. *Epidemiol Prev.* 2013 Mar-Jun;37[2-3 Suppl 2]:1-100.
4. Health for all - Italia, ISTAT, 2013. <http://dati.istat.it/>
5. Osservatorio nazionale screening ONS. [www.osservatorionazionale screening.it/](http://www.osservatorionazionale screening.it/)

## Storia

L'attività di screening mammografico è iniziata in Italia a partire dai primi anni Novanta<sup>1</sup>. All'inizio l'attività era limitata ad alcune aree, soprattutto del Piemonte e della Toscana, e coinvolgeva una proporzione limitata della popolazione bersaglio (< 5%), ma, a partire dalla seconda metà degli anni Novanta, la presenza di screening mammografici organizzati è aumentata in modo consistente grazie all'attivazione di programmi nel Centro e Nord Italia, ed è arrivata a interessare, nel 2000, il 38% delle donne italiane tra i 50 e i 69 anni.

Parallelamente a questa crescita dell'attività di screening mammografico, nel 1990 è nato il GISMa (Gruppo Italiano per lo Screening Mammografico)<sup>2</sup>, un gruppo a carattere multidisciplinare con lo scopo di promuovere la nascita sul territorio nazionale di nuovi programmi organizzati di screening per i tumori della mammella e di discutere i protocolli adottati e i risultati ottenuti nei vari centri. Alla fine degli anni Novanta sono state diffuse le linee guida della Commissione Oncologica Nazionale (CNR-AIRC, 1996)<sup>3</sup>, nel 2001 l'attività di

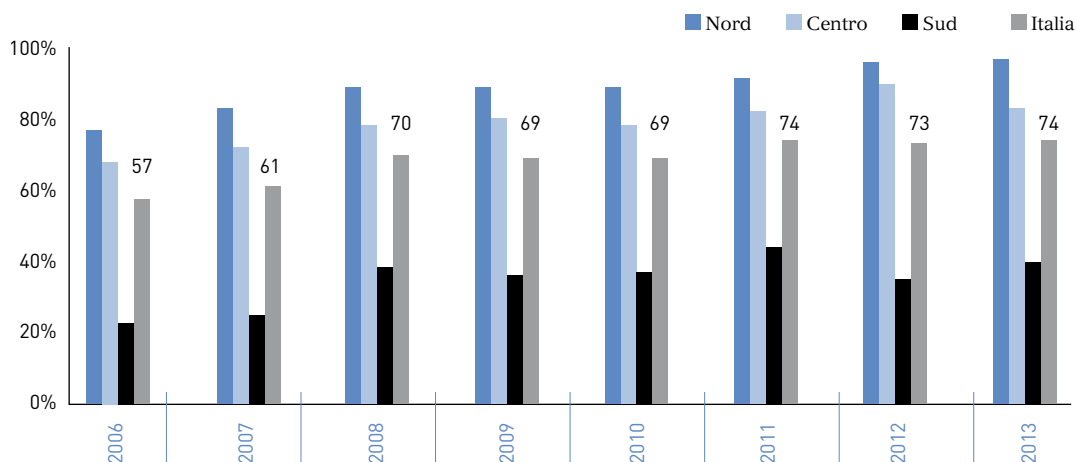


FIGURA 37. Estensione effettiva dello screening mammografico per macroarea geografica e totale 2005-2013. Fonte Survey ONS.

screening è stata inserita all'interno dei LEA (Livelli Essenziali di Assistenza), nello stesso anno è nato l'Osservatorio Nazionale degli Screening (ONS)<sup>4</sup>, quale rete dei centri di screening: questi eventi hanno contribuito all'estensione dell'attività di screening mammografico.

Il 2007 rappresenta l'anno in cui tutte le Regioni italiane hanno avuto almeno un programma attivo.

## Organizzazione dei programmi

I programmi di screening italiani sono basati sull'invito attivo della popolazione bersaglio tramite una lettera personalizzata, che in alcuni casi include la firma dal medico di famiglia. Il test di primo livello è la mammografia a doppia proiezione, che viene offerta ogni due anni alle donne tra i 50 e i 69 anni; in alcune Regioni o singoli programmi il test è offerto anche alle donne in età 45-49 anni con intervallo annuale (es: Piemonte ed Emilia Romagna) o fino a 74 anni con intervallo biennale.

Le donne con un test sospetto vengono richiamate ad effettuare una sessione di approfondimento durante la quale si effettuano test aggiuntivi (mammografia in altre proiezioni, ecografia, agobiopsia, ecc.).

In molte realtà italiane la mammografia analogica è stata sostituita da quella digitale. Nel Trentino sta iniziando lo screening basato sulla Tomosintesi.

I test sono letti in doppio, da due radiologi appositamente formati e inseriti in processi di controllo della qualità del percorso di screening.

Le modalità organizzative e le tecniche di lettura possono influire sui risultati ottenuti e sulla qualità finale dei programmi, e per tale motivo i programmi sono continuativamente monitorati.

### Valutazione dei programmi

Il monitoraggio dell'attività dei programmi di screening, attraverso opportuni indicatori, è fondamentale per la verifica delle performance dei programmi stessi. I programmi istituzionali, infatti, sono caratterizzati non solo dall'offerta del test, ma anche dalla presa in carico della donna per tutto il percorso di prevenzione e dalla presenza di sistemi per il monitoraggio della qualità che avviene attraverso il controllo degli indicatori nelle varie fasi organizzative.

### Estensione

Secondo i dati più recenti disponibili, circa tre donne su quattro della popolazione target, ovvero appartenente alle fasce di età destinate a ricevere il test, sono regolarmente invitate. Permane purtroppo una differenza tra Nord (più di nove donne su dieci), Centro (più di otto donne su dieci) e Sud (quattro donne su 10), come evidenziato nella Figura 37.

I dati riportati nella Tabella 34 mostrano un incremento nel numero di donne italiane invitate a effettuare una mammografia nel biennio 2011-2012 rispetto al biennio precedente: si passa infatti da quasi 5.000.000 di donne a quasi 5.300.000, con un aumento del 6,3%. Anche nel 2013 il numero di donne invitate cresce rispetto all'anno precedente (incremento di circa il 5%).



### Partecipazione

È noto che l'adesione delle donne all'offerta di screening è uno dei parametri fondamentali di valutazione dell'impatto e dell'efficienza del programma nel ridurre la mortalità per tumore della mammella. L'adesione all'invito resta sostanzialmente invariata rispetto al 2012, con un valore intorno al 57%. Si conferma una maggiore partecipazione nelle due classi di età centrali (55-64 anni).

### Indicatori diagnostici

Numerosi sono gli indicatori di valutazione delle varie fasi di un programma di screening; qui sono riportati solo alcuni dei principali indicatori diagnostici, rappresentativi della qualità degli interventi realizzati.

In Italia ogni 100 donne esaminate, circa 5-6 vengono chiamate a effettuare un supplemento di indagine, solitamente una seconda mammografia, un'ecografia e una visita clinica.

Il tasso di richiamo per approfondimenti diagnostici, ovvero il numero di donne richiamate per ulteriori approfondimenti rispetto al totale delle donne sottoposte alla mammografia di screening, rappresenta il principale indicatore della specificità del primo livello dello screening. L'obiettivo dello screening è quello di selezionare le donne a maggior rischio di tumore, contenendo però il più possibile i falsi positivi, che inducono ansia nelle donne. È importante quindi che questo parametro sia costantemente monitorato.

Il numero di carcinomi diagnosticati allo screening supera le 13.000 unità nel biennio 2011-12 (contro circa 1.600 lesioni benigne), con un tasso di identificazione dei tumori stabile negli ultimi due periodi: intorno a 4,6 casi ogni 1.000 donne sottoposte a screening. Il rapporto benigni/maligni si calcola sulle pazienti sottoposte a trattamento chirurgico (biopsia o altro) ed è dato dal rapporto tra le donne con una diagnosi istologica di tipo benigno e quelle con una diagnosi istologica di tipo maligno. È un ottimo indicatore della specificità diagnostica del programma dopo la fase di approfondimento, serve per

	2009-10	2011-12	2013	Standard accreditato Gisma
Adesione grezza all'invito	55,0%	56,0%	57,0%	≥ 50%
Percentuale di donne richiamate per approfondimenti	5,8%	5,6%		Primo esame: < 7% Esami succ: < 5%
Rapporto biopsie benigne/maligne	0,15	0,12		Primo esame: ≤ 1:1 Esami Esami succ: ≤ 0.5:1 Esami
Tasso di identificazione dei tumori	4,6‰	4,6‰		-
Tasso di identificazione dei carcinomi invasivi ≤ 10 mm	1,4‰	1,4‰		-
Percentuale di trattamento chirurgico conservativo nei tumori invasivi ≤ 2 cm	78,0%	87%		> 85%

TABELLA 34. Indicatori e standard di riferimento

monitorare il sovratrattamento, che è uno dei possibili effetti negativi dello screening e il cui valore deve essere quindi molto contenuto.

Il tasso di identificazione totale è uno dei principali indicatori di sensibilità diagnostica del programma. Affinché il programma di screening sia efficace per ridurre la mortalità per tumore al seno, è essenziale che i tumori siano diagnosticati in una fase precoce rispetto alla loro manifestazione clinica.

### Tempi di attesa

È il periodo di tempo che intercorre tra la mammografia e il momento in cui è possibile riferire il referto negativo o, per i casi con dubbio diagnostico, il momento in cui si effettua una seduta di approfondimento o l'intervento chirurgico. Tali tempi sono indicatori fondamentali della qualità (e della qualità percepita) di un programma di screening.

Come mostra la Tabella 35, un gran numero di programmi italiani continua a essere in difficoltà nel garantire nel tempo la buona qualità di questi indicatori e i valori permangono ben al di sotto del livello accettabile, con tutti e tre gli indicatori che mostrano una tendenza al peggioramento.

### Interpretazione

La valutazione dei principali indicatori raccolti e il confronto con gli standard di riferimento derivanti dall'esperienza di programmi sia italiani sia europei confermano il buon andamento complessivo dell'attività italiana di screening mammografico, come ci mostra la Tabella 34.

L'adesione supera il livello accettabile del 50%, il tasso di richiami mostra una riduzione nell'ultimo biennio, il rapporto tra diagnosi istologiche benigne e maligne nelle donne sottoposte a biopsia chirurgica o intervento è pienamente al di sotto della soglia raccomandata e tende lentamente a ridursi.

Anche altri indicatori che valutano in modo più diretto la sensibilità del programma, come il tasso di identificazione dei tumori invasivi e quello dei tumori con diametro inferiore ai 10 mm, si dimostrano positivi. Un buon risultato si evidenzia nel trattamento chirurgico conservativo dei tumori con diametro inferiore ai 2 centimetri con un netto aumento nel biennio 2011-12 rispetto al precedente (87% contro 78%) e il conseguente superamento della soglia di accettabilità.

	2009-10	2011-12	Standard accreditato Gisma
Invio dell'esito per i casi negativi entro 21 giorni dall'esecuzione della mammografia	72%	71%	90%
Approfondimento entro 28 giorni dall'esecuzione della mammografia	68%	63%	90%
Intervento entro 60 giorni dall'esecuzione della mammografia	51%	43%	-

TABELLA 35. Tempi di attesa

## Differenze geografiche

---

La Tabella 36 presenta i dati per macroaree geografiche: Nord, Centro, Sud e isole. Appare subito chiaro lo scollamento tra i risultati del Nord e Centro Italia e quelli delle zone meridionali e insulari. Il divario riguarda sia il numero di inviti (nel Sud l'attivazione dei programmi è molto più recente e incompleta rispetto al resto del Paese), sia la qualità degli indicatori presi in considerazione. Il problema dei tassi di richiamo elevati superiori allo standard di riferimento sembra riguardare, nell'ultimo biennio, maggiormente le Regioni del Centro e del Sud.

Al Nord e al Centro l'adesione sembra in lieve crescita nell'ultimo anno, mentre al Sud si registra una lieve flessione nell'ultimo anno rispetto al biennio precedente, con valori assoluti di 20 punti percentuali in meno, e non riesce mai a raggiungere la soglia di accettabilità.

Anche il tasso di identificazione dei tumori e la percentuale di donne con lesioni piccole sottoposte a trattamento chirurgico conservativo presentano lo stesso divario se confrontati con i dati delle aree del Centro-Nord.

## Efficacia dello screening mammografico

---

Il tumore della mammella è nel mondo la principale causa di morte per cancro nelle donne, rappresentando la seconda causa nelle donne dei Paesi a maggior sviluppo e la prima causa nelle donne dei Paesi a basso-medio sviluppo<sup>5-6</sup> dove un'alta percentuale di donne si presenta alla diagnosi con una malattia avanzata che comporta una peggiore prognosi<sup>7</sup>.

I fattori di rischio accertati includono età, familiarità, storia personale di pregresso cancro invasivo o in situ, fattori legati alla sfera riproduttiva, trattamenti ormonali, assunzione di alcol, obesità (solo per le donne post-menopausali), esposizione a radiazioni ionizzanti e predisposizione genetica<sup>8</sup>.

Lo screening per il tumore della mammella ha come scopo principale la riduzione della mortalità e delle comorbidità associate ad uno stadio avanzato di malattia, tramite una identificazione precoce in donne asintomatiche.

La massima efficacia potenziale dei programmi di screening è legata alla ottimale combinazione di diagnosi precoce e di immediato invio al trattamento adeguato. Il controllo qualitativo dei processi insiti nei programmi di screening e in particolare il monitoraggio degli indicatori di efficacia deve essere costante e deve assicurare un ottimale equilibrio tra vantaggi e svantaggi<sup>9</sup>.

Fino al momento attuale la mammografia è stata utilizzata quale strumento standard dello screening per il tumore della mammella.

La diffusione dei programmi istituzionalizzati ha avuto un notevole slancio con enorme implementazione della copertura della popolazione, soprattutto nella fascia d'età 50-69 anni, dopo la pubblicazione dei risultati degli studi randomizzati, raccolti nell'Handbook IARC del 2002 cap. 7<sup>10</sup> che mettevano in evidenza, inequivocabilmente, la riduzione di mortalità per cancro della mammella nelle donne di 50-69 anni sottoposte a screening.

	Nord		
	2009-10	2011-12	2013
Numero totale di donne invitate	2.906.380	3.017.630	1.572.071
Numero di donne aderenti all'invito	1.761.657	1.875.147	998.636
Adesione all'invito	61%	61%	64%
Numero di donne esaminate nel periodo	1.764.351	1.867.091	

TABELLA 36. Indicatori per macroaree: Nord, Centro e Sud Italia

A novembre del 2014, 29 esperti provenienti da 16 Paesi, si sono incontrati nella sede IARC (International Agency for Research on Cancer) per rivalutare l'attività di prevenzione del cancro alla mammella, i risultati e gli effetti avversi dei metodi utilizzati per lo screening, formulando un giudizio sulla evidenza dei dati variabile tra: sufficiente, limitata, inadeguata.

Il lavoro degli esperti è il più recente aggiornamento dello storico precedente Handbook IARC del 2002 capitolo 7<sup>10</sup> che ha rappresentato la pietra miliare nella storia dello sviluppo e diffusione dei programmi di screening per il tumore della mammella.

L'attuale aggiornamento che vedrà a breve la luce, nella sua interezza, a distanza di 13 anni dal precedente, nella formula di Handbook IARC volume 15, era fortemente sentito, alla luce sia dei recenti miglioramenti della sopravvivenza relativi ai nuovi trattamenti per la malattia diagnosticata più tardivamente, sia delle preoccupazioni insorte circa il fenomeno della "over-diagnosi" e del conseguente sovratrattamento.

I risultati emersi sono stati pubblicati, al momento, sotto forma di "special report" nel mese di giugno 2015<sup>11</sup>.

Il Tavolo di lavoro ha preso in considerazione, inoltre, le tecnologie di diagnosi emergenti, l'esame clinico e l'autopalpazione in associazione o in alternativa alla mammografia standard, la tempistica della somministrazione del test di screening e la fascia di età della popolazione target.

Emerge che:

- vi è una **sufficiente** evidenza che lo screening tramite la sola mammografia è efficace nel ridurre la mortalità da cancro nelle donne in età 50-69 anni e tale beneficio si estende allo stesso modo alle donne in età 70-74 anni. Gli studi condotti nelle nazioni ad alto reddito (Australia, Canada, Europa, Stati Uniti d'America) hanno dimostrato che nella fascia d'età 50-69 anni la mammografia ogni due anni ha prodotto una riduzione di mortalità pari al 40% con la effettiva e regolare esecuzione dello screening contro una riduzione del 23% nelle donne di pari età invitate all'esecuzione dello screening. Molto meno evidente e sostanziale è risultata la riduzione di mortalità nella fascia d'età 40-44/45-49 anni per la limitata produzione di studi randomizzati, pertanto, in questa fascia di età, il giudizio di evidenza è definito: limitato.
- La mammografia con tomosintesi in confronto alla sola mammografia au-

Centro			Sud e isole		
2009-10	2011-12	2013	2009-10	2011-12	2013
1.149.184	1.256.350	611.304	907.897	997.268	513.513
627.807	675.101	341.345	360.454	409.081	203.908
55%	54%	56%	40%	41%	40%
622.455	691.259		301.764	328.444	

menta il riscontro prevalentemente dei carcinomi invasivi e in minor parte *in situ*, ma mancano adeguate evidenze che riduca la mortalità.

- L'ecografia mammaria in aggiunta alla mammografia nelle donne con "mammelle dense" ha evidenza inadeguata nel ridurre il tasso di mortalità, potrebbe aumentare la capacità di diagnosi, ma vi è una sufficiente evidenza di aumento di falsi positivi.
- La visita clinica non riduce la mortalità ma vi è sufficiente evidenza che ha una accuratezza maggiore nel dimensionare il tumore verso uno stadio più basso.
- L'autopalpazione non risulta avere un'evidenza adeguata in termini di riduzione di mortalità.
- Le donne con storia di familiarità, con o senza predisposizione genetica nota, sono ad alto rischio per il tumore della mammella e dovrebbero sottoporsi a controlli intensificati, iniziando in età più precoce rispetto alle donne a rischio inferiore, ma, allo stesso tempo, sono più esposte al rischio di insorgenza di tumori indotti dalle radiazioni<sup>12</sup>. Dal Tavolo di lavoro IARC emerge che aggiungere alla mammografia la risonanza magnetica e/o la visita clinica e/o l'ecografia ha una evidenza inadeguata per quanto riguarda la riduzione della mortalità e per quanto riguarda l'aumento della capacità diagnostica. La risonanza magnetica in aggiunta alla mammografia aumenta la sensibilità ma riduce la specificità.

I più importanti svantaggi che potrebbero derivare da un programma di screening effettuato tramite la mammografia sono: il riscontro di falsi positivi, la "over-diagnosi" e la possibilità di tumori indotti dalle radiazioni assunte.

Vi è una sufficiente evidenza che i programmi di screening possano produrre una certa probabilità di falsi positivi, dando luogo a ansia, sconforto e sequele psicosociali negative. Il rischio cumulativo stimato per i programmi di screening istituzionalizzati è circa il 20% per una donna che ha avuto dieci controlli mammografici tra i 50 e 70 anni di età, con un tempo di esposizione, quindi, di venti anni<sup>13</sup>. Meno del 5% dei richiami per falsi positivi esita, comunque, in un riscontro invasivo. Il rischio dei falsi positivi è più elevato nei programmi di screening spontanei.

Vi è una sufficiente evidenza che lo screening possa produrre una "over-

diagnosi" (riscontro di tumori che non sarebbero mai stati diagnosticati e che non avrebbero mai dato problemi o preoccupazioni se le donne non si fossero sottoposte al programma di screening). Il tasso stimato medio di overdiagnosi è circa del 6,5% (range 1%-10%)<sup>14</sup>.

Il rischio cumulativo stimato di morte, a causa di tumori indotti da radiazioni assunte durante lo screening mammografico, è da 1 a 10 per 100.000 donne in relazione all'età e alla frequenza e durata dello screening.

Vi è una sufficiente evidenza che tale rischio sia nettamente inferiore al beneficio, in termini di riduzione di mortalità da cancro della mammella, prodotto dallo screening mammografico per le pazienti in fascia di età uguale o superiore ai 50 anni, essendo che il rapporto rischio/beneficio è 1 a 100.

Allo stato attuale delle conoscenze la mammografia resta lo strumento standard dello screening per il tumore della mammella, in quanto nessun'altra tecnica in associazione ad essa o in sua sostituzione ha mostrato una sufficiente mole di dati di evidente efficacia. L'intervallo diverso dai due anni, che è quello utilizzato nella maggior parte degli studi, non ha trovato una adeguata evidenza di maggior efficacia.

## Bibliografia

1. IMPACT Working Group. Come cambia l'epidemiologia del tumore della mammella in Italia. I risultati del progetto IMPATTO dei programmi di screening mammografico. Industrie Grafiche Pacini - Pisa, 2011.
2. Giordano L, Giorgi D, Frigerio A, et al.; GISMa. Indicatori e standard per la valutazione di processo dei programmi di screening del cancro della mammella. *Epidemiol Prev* 2006;2(Suppl 1):1-48.
3. CNR-AIRC. Consenso sugli screening in oncologia: Indirizzo per la ricerca e raccomandazioni al Servizio Sanitario Nazionale. Roma, 1996.
4. Osservatorio Nazionale Screening. I i programmi di screening in Italia. Premiato Stabilimento Tipografico dei Comuni, Santa Sofia (FC), 2015
5. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012. Vol 1.0. Estimated cancer incidence, mortality, and prevalence worldwide in 2012. Lyon, France: IARC Press, 2014 (<http://globocan.iarc.fr/default.aspx>).
6. Ferlay J, Bray F, Steliarova-Foucher E, Forman D. CI5 I-X: cancer incidence in five continents, volumes I to X. Lyon, France: IARC Press, 2014 (<http://ci5.iarc.fr/ci5i-x/default.aspx>).
7. Sankaranarayanan R, Swaminathan R, Brenner H, et al. Cancer survival in Africa, Asia, and Central America: a population-based study. *Lancet Oncol* 2010;11:165-73.
8. Colditz GA, Bohlke K. Priorities for the primary prevention of breast cancer. *CA Cancer J Clin* 2014;64:186-94.
9. von Karsa L, Dean P, Arrossi S, Sankaranarayanan R, et al. Screening-principles. In: Stewart BW, Wild CP, eds. *World cancer report*. Lyon, France: IARC Press, 2014:322-9.
10. International Agency for Research on Cancer. IARC handbooks of cancer prevention. Vol. 7. Breast cancer screening. Lyon, France: IARC Press, 2002.
11. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. ; International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2015 Jun 11;372(24):2353-8.
12. Jansen-van der Weide MC, Greuter MJ, Jansen L, et al. RM, de Bock GH. Exposure to low-dose radiation and the risk of breast cancer among women with a familial or genetic predisposition: a meta-analysis. *Eur Radiol* 2010;20: 2547-56.
13. Hofvind S, Ponti A, Patnick J, et al. False-positive results in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review and survey of service screening programmes. *J Med Screen* 2012; 19: Suppl 1: 57-66.
14. Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, et al. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012; 19: Suppl 1: 42-56.

## Gli stranieri in Italia

---

L'Italia è un Paese storicamente di emigrazione che è diventato, in tempi relativamente recenti, meta di crescente immigrazione, sia come destinazione finale sia come prima tappa verso altri Paesi europei.

Secondo le stime ufficiali ISTAT, i cittadini residenti che sono immigrati in Italia da Paesi stranieri, dei quali mantengono la cittadinanza, rappresentavano nel 2014, l'8,1% del totale degli italiani (4.922.085 su una popolazione residente totale di 60.782.668) (<http://demo.istat.it>).

La quota dei cittadini stranieri non solo è elevata, ma è anche in rapida crescita: era il 4,2% del totale dei residenti nel 2005 e il 7,2% nel 2010. (<http://ec.europa.eu/eurostat>).

I primi dieci Paesi per provenienza sono: Romania (21,2%), Albania (10,6%), Marocco (9,9%), Cina (4,6%), Ucraina (4,4%), Filippine e Moldavia (2,9%), India (2,6%), Polonia (2,4%) e Tunisia (2,2%). Su dieci cittadini stranieri residenti, circa sette sono extra-comunitari e tre sono comunitari<sup>1</sup>.

La presenza degli stranieri è molto disomogenea nel Paese; infatti, nel 2014, rappresentavano oltre il 10% del totale dei residenti nel Nord-Ovest, Nord-Est e Centro e intorno al 3-3,5% nell'Italia meridionale e insulare (<http://demo.istat.it/>).

È possibile classificare i diversi Paesi di origine in due categorie: quelli a sviluppo avanzato (PSA), molto simili per caratteristiche, livello e stile di vita all'Italia, e i Paesi a forte pressione migratoria (PFPM). Questi ultimi comprendono: Paesi appartenenti all'Europa centro-orientale, all'Africa, all'Asia (ad eccezione di Israele e Giappone) e all'America centro-meridionale.

Le statistiche ufficiali sono basate sulla cittadinanza, ovvero su un riconoscimento giuridico che lega un soggetto a uno o a più Paesi in modo flessibile (la cittadinanza si può acquisire e perdere). Non sempre questa informazione è disponibile, almeno non nelle fonti informative che vengono routinariamente utilizzate dai sistemi di sorveglianza sanitaria. Diventa allora necessario/obbligatorio utilizzare la nazionalità, ovvero il Paese di nascita, che riassume l'insieme delle abitudini condivise, della religione, delle tradizioni che caratterizzano un determinato gruppo etnico. Con la cittadinanza, e in modo più intuitivo con la nazionalità, si esprime l'insieme dei fattori 'ambientali' tipici

di un certo Paese dei quali vogliamo valutare, in questo capitolo, il possibile ruolo sulla salute.

Il cambiamento sociale indotto dalla migrazione ha infatti anche delle implicazioni sanitarie, che i registri tumori possono contribuire a documentare. Almeno due sono gli aspetti d'interesse: il primo riguarda la misura del livello del rischio oncologico, e in particolare di rischi per tipologie tumorali che possono essere particolarmente elevati in specifiche popolazioni immigrate. Questo è quantificabile attraverso la valutazione dell'incidenza. L'altro aspetto d'interesse riguarda la valutazione di possibili difficoltà di accesso della popolazione immigrata ai servizi del sistema sanitario italiano, misurabile con lo studio dell'iter diagnostico-terapeutico, ad esempio valutando l'accesso a programmi di screening organizzato.

## Il rischio oncologico

Come abbiamo visto anche in altri capitoli di questa pubblicazione, i tumori sono una patologia dell'età adulto-avanzata. Gli immigrati sono di solito giovani. Nella Figura 38, la popolazione italiana residente totale (comprendente anche gli stranieri) è confrontata con quella dei soli stranieri in termini di peso percentuale per classi d'età. Si nota come tra i secondi sia molto più elevata la quota infantile e adolescenziale, che l'età modale sia sotto i 40 anni e come il peso delle classi più adulte cali rapidamente tendendo verso zero già dopo i sessant'anni. La distribuzione per età della popolazione straniera residente è tale che il 90% degli stranieri ha meno di 55 anni. Per gli italiani, al contrario, il peso della popolazione adulta e anziana è molto rilevante e un terzo del totale, per mantenere un parallelismo col cut-off utilizzato per gli stranieri, ha più di 55 anni. La distribuzione per età mostrata per il totale degli stranieri vale sia per gli uomini sia per le donne.

Bisogna anche considerare che chi emigra rappresenta un campione selezionato della popolazione d'origine, in virtù proprio della buona salute e delle buone condizioni fisiche che hanno reso possibile la migrazione stessa. L'effetto "migrante sano"<sup>2</sup> è una delle possibili spiegazioni del rischio oncologico più basso osservato in cittadini provenienti da PFPM rispetto agli italiani.

Gli studi sulle popolazioni migranti hanno dimostrato che con la migrazione è trasferito anche il rischio oncologico tipico dell'area di provenienza. Questo è, nei migranti di prima generazione, simile a quello della popolazione d'origine, mentre, per effetto dell'integrazione e quindi dell'acquisizione di fattori ambientali tipici del Paese d'immigrazione, la seconda generazione e le successive tendono gradualmente a uniformarsi al rischio oncologico del Paese ospite<sup>3</sup>.

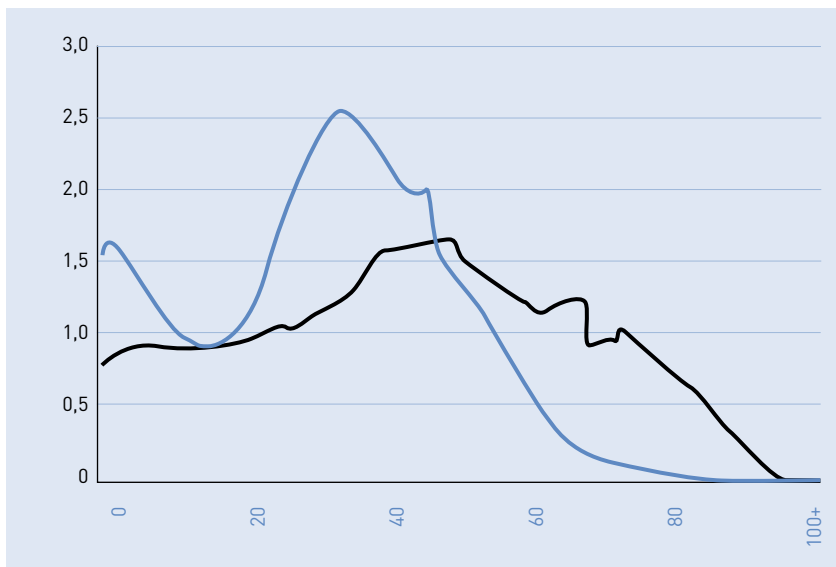
Il rischio oncologico che ci dobbiamo attendere nella popolazione immigrata, soprattutto quella proveniente da PFPM, è generalmente basso, più basso rispetto a quanto misurabile nei nativi italiani, perché i tumori sono – in generale – più frequenti dove è diffuso un modello di vita e quindi un complesso di esposizioni di tipo occidentale.

Rischi più elevati in popolazioni immigrate sono stati segnalati per tumori



**FIGURA 38.**  
Distribuzione  
percentuale per  
anno di età della  
popolazione  
residente in Italia  
per cittadinanza

■ Cittadini italiani  
■ Cittadini immigrati



a eziologia infettiva, come quelli dello stomaco, del nasofaringe, del fegato e della cervice uterina<sup>4</sup>.

## Il tumore della cervice uterina

Un'eccezione a quanto fin qui affermato è rappresentata dal tumore della cervice uterina. Questo tumore, infatti, è il secondo per frequenza nei Paesi meno sviluppati (<http://globocan.iarc.fr>) e tra i primi anche nei Paesi dai quali è più cospicua la migrazione in Italia: è secondo (come tasso incidenza standardizzato popolazione mondiale) in Romania, Marocco, Filippine e India, terzo in Ucraina e Tunisia, quarto in Albania, quinto in Polonia e sesto in Cina<sup>5</sup>.

Il tumore della cervice uterina ha un'eziologia infettiva legata a infezioni persistenti di alcuni tipi del virus del papilloma umano (HPV). La prevalenza dell'infezione da HPV varia molto nel mondo e, sebbene i valori più elevati siano in Paesi dell'America meridionale e centrale e in Africa, valori alti sono registrati anche nell'Europa dell'Est. La frequenza del tumore cervicale riproduce quindi la prevalenza d'infezione da HPV.

L'incidenza del tumore cervicale è anche molto legata all'attività di prevenzione secondaria, tradizionalmente effettuata tramite il Pap test e, più recentemente e nei Paesi occidentali, anche attraverso la ricerca della positività all'HPV. Dove il Pap test è largamente diffuso, la frequenza di lesioni cervicali invasive è ridotta. Essere originarie di alcuni Paesi può aumentare il rischio di sviluppare un tumore cervicale, sia perché vi è un'elevata prevalenza d'infezione da HPV, sia per la non disponibilità di programmi di screening cervicale.

Le lesioni cervicali preinvasive sono asintomatiche, pertanto vengono dia-

gnosticate solo attraverso l'attività di screening. Lo screening cervicale non è disponibile, come un programma organizzato, in tutti i Paesi e anche dove è disponibile la partecipazione varia, ad esempio tra le classi sociali, con minor partecipazione delle classi più svantaggiate alle quali anche gli immigrati appartengono.

È stato dimostrato, anche in Italia, che l'incidenza di tumori della cervice è più alta nelle donne provenienti da PFPM rispetto alle native italiane. Al contrario le lesioni cervicali preinvasive (carcinomi *in situ* e CIN3) sono molto meno frequenti. Questi risultati indicano un doppio problema: un rischio più elevato e un ridotto godimento dei programmi di screening, per cui le lesioni sono diagnosticate in una fase già invasiva<sup>6</sup>.

## La prevenzione oncologica

---

Secondo l'Osservatorio Nazionale Screening (<http://www.osservatorio-nazionale screening.it/>; ONS) in Italia più del 13% degli inviti nello screening cervicale e fra il 6-7% delle lettere di invito allo screening mammografico e coloretale si rivolgono a persone provenienti dai PFPM, e queste proporzioni tendono a crescere con il passare del tempo<sup>7</sup>. In questo gruppo di soggetti si osserva una minore partecipazione, particolarmente evidente per lo screening mammografico e quello coloretale. Queste differenze possono dipendere dal tipo di screening e dall'età dei soggetti invitati, più elevata per lo screening mammografico e quello coloretale: nelle popolazioni migranti, infatti, la partecipazione tende a diminuire con l'età.

Secondo quanto reso disponibile dal sistema di sorveglianza Passi per il 2010-2013, (<http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale.asp>), il 72% delle donne straniere ha effettuato negli ultimi 3 anni un Pap test (vs. il 78% delle italiane), sia nell'ambito dei programmi di screening che al di fuori di questi.

L'esempio del tumore della cervice uterina ci permette di accennare alle difficoltà d'accesso degli immigrati ai servizi del sistema sanitario. Per quanto riguarda lo screening cervicale, uno studio recente condotto in Italia conferma come la partecipazione delle donne immigrate a un programma organizzato di screening cervicale sia più bassa rispetto alle italiane. A fronte di questo il rischio di avere la diagnosi di una lesione di alto grado (HSIL+) è invece doppia in queste rispetto alle italiane.

Un dato positivo, che può essere collegato alla durata della residenza in Italia, è che la partecipazione, sebbene sia sempre più bassa rispetto alle italiane, aumenta nei round di screening successivi al primo. Analogamente, il tasso di partecipazione ai programmi aumenta man mano che passano gli anni dalla migrazione e presumibilmente aumenta l'integrazione. Inoltre, l'adesione agli esami di approfondimento, necessari quando il test risulta dubbio o positivo, è buona tra i migranti<sup>8</sup>.

### Conclusioni

La crescita nella nostra popolazione di cittadini provenienti da altri Paesi richiede che questi siano monitorati e assistiti anche per specifici problemi

sanitari. Fra questi, si pone in primo piano il tumore della cervice uterina che, nelle donne provenienti da Paesi dell'Est europeo e dal Centro e Sud America rappresenta un problema rilevante ma facilmente prevenibile. La risposta del sistema sanitario deve avvenire potenziando e caratterizzando la capacità di coinvolgimento dei programmi di screening già attivi.

## Bibliografia

1. Caritas e Migrantes. XXIII Rapporto sull'immigrazione, 2013. Tra crisi e diritti umani.
2. Manneschi G, Crocetti E, Puliti D, Zappa M, Sacchetti C, Paci E. Cancer incidence in Italian natives and in first-generation immigrants to Italy. *Epidemiol Prev.* 2011 Sep-Dec;35(5-6):292-6.
3. Buell P, Dunn JE. Cancer mortality among Japanese Issei and Nisei of California. *Cancer* 1965, 18:656-664.
4. Mousavi SM, Hemminki K. Cancer incidence, trends, and survival among immigrants to Sweden: a population-based study. *Eur J Cancer Prev.* 2015 Mar;24 Suppl 1:S1-S63.
5. Tornesello ML, Giorgi Rossi P, Buonaguro L, Buonaguro FM; HPV Prevalence Italian Working Group. Human Papillomavirus Infection and Cervical Neoplasia among Migrant Women Living in Italy. *Front Oncol.* 2014 Feb 20;4:31.
6. Crocetti E, Manneschi G, Visioli CB, Zappa M. Risk of invasive cervical cancer and cervical intraepithelial neoplasia grade III in central Italy by area of birth. *J Med Screen* 2010, 17(2):87-90.
7. ONS, Osservatorio Nazionale Screening, I programmi di screening in Italia - Rapporto 2014. Roma, 2015.
8. Visioli CB, Crocetti E, Zappa M, Iossa A, Andersson KL, Bulgaresi P, Alfieri A, Amunni G. Participation and Risk of High Grade Cytological Lesions Among Immigrants and Italian-Born Women in an Organized Cervical Cancer Screening Program in Central Italy. *J Immigr Minor Health.* 2014 Jun 11.



# 13 Fonti e metodologia

## I Registri Tumori di popolazione

---

Con il termine di Registro Tumori di popolazione si indica un sistema per la raccolta di informazioni relative alle diagnosi tumorali, ai percorsi di cura e agli esiti riferiti ad un'intera popolazione nota. I Registri Tumori clinici o ospedalieri sono invece costituiti da casistiche di pazienti oncologici identificati perché afferenti a un determinato Ospedale o Servizio/i; di solito questi ultimi sono selezionati per eleggibilità a un certo trattamento, per età, ecc. Questa selezione e l'impossibilità di ricostruire la popolazione che li ha generati – basti pensare a centri di eccellenza che raccolgono pazienti non solo della propria area, ma di altre Regioni – fa sì che le informazioni prodotte da questi registri non siano esprimibili come esperienza della popolazione generale.

I Registri Tumori di popolazione rappresentano un importante strumento per il monitoraggio della patologia oncologica. In diversi Paesi, come ad esempio quelli del Nord Europa, l'attività di registrazione dei tumori avviene sull'intero territorio nazionale, mentre in altre nazioni, come in Italia, esistono Registri attivi in aree locali. In Italia l'attività di registrazione dei tumori si è sviluppata a partire dalla fine degli anni '70, attraverso la nascita di iniziative che hanno coinvolto la popolazione di aree amministrative di varia dimensione (da quella comunale a quella regionale). La rete di Registri Tumori italiani riuniti nell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), comprende 43 Registri Tumori generali (che raccolgono informazioni su tutti i tumori) e 5 Registri Tumori specializzati (per fasce d'età o per specifico tumore, sempre riguardanti un'intera popolazione) e condivide un archivio centralizzato. Nel complesso oltre 32 milioni di italiani, pari ad oltre il 53% della popolazione residente totale, vivono in aree dove è presente un Registro Tumori di popolazione; la rete italiana dei Registri, in continua espansione, sorveglia attualmente una popolazione tra le più ampie in Europa. Maggiori informazioni sui Registri Tumori in Italia sono disponibili *on-line* ([www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it)).

### REGISTRO TUMORI DELL'ALTO ADIGE TUMORREGISTER SÜDTIROL

Servizio di anatomia e istologia patologica, ospedale di Bolzano, corso Italia 13/M, 39100 Bolzano  
tel: +39 0471 907150 - fax: +39 0471 907144  
e-mail: regtum@asbz.it

*Guido Mazzoleni, Andreas Bulatko, Elena Devigili, Birgit Tschugguel, Elena De Valiere, Gerlinde Facchinelli, Markus Falk, Tomas Dal Cappello.*

Si ringraziano per la collaborazione i medici delle strutture ospedaliere provinciali, pubbliche e private convenzionate e il dottor Francesco Bellù che nonostante il pensionamento continua volontariamente la sua preziosa attività per il Registro.

### REGISTRO TUMORI PIEMONTE, PROVINCE DI BIELLA E VERCELLI

CPD, Centro di riferimento regionale per l'epidemiologia e la prevenzione dei tumori c/o S.O.S. di epidemiologia S.C. programmazione e qualità ASL BI  
via Ippocrate 7, 13875 Ponderano (BI)  
tel: +39 015 15153665 / 15153221  
e-mail: adriano.giacomin@aslbi.piemonte.it, adrigiac@tin.it

*Adriano Giacomin, Pier Carlo Vercellino, Simona Andreone, Monica Fedele, Antonella Barale, Fiorella Germinetti.*

Si ringraziano le direzioni sanitarie e i dirigenti sanitari delle strutture pubbliche e private coinvolte nonché gli uffici anagrafici comunali per la preziosa collaborazione fornita. Un ringraziamento va a tutti coloro, e in particolare alla direzione aziendale e alla Fondazione Edo ed Elvo Tempia, che hanno creduto e sostenuto il registro fin dall'avvio collaborando alle iniziative dell'AIRTUM e dell'epidemiologia piemontese.

### REGISTRO TUMORI DELL'AREA VASTA EMILIA CENTRALE

Dipartimento di Sanità Pubblica Azienda USL Ferrara  
c.so 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, Laura Marzola, Elena Migliari, Nada Carletti, Patrizia Biavati.*

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 TOSCANO

Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO)  
SC di epidemiologia clinica e descrittiva  
via delle Oblate 2, Ponte Nuovo, palazzina 28/A, 50141 Firenze  
e-mail: a.barchielli@ispo.toscana.it  
tel: +39 055 7972508 / +39 055 7972512; fax: +39 055 7972588

*Alessandro Barchielli, Carlotta Buzzoni, Adele Caldarella, Antonella Corbinelli, Teresa Intrieri, Gianfranco Manneschi, Libuse Nemcova, Cristina Ocello, Marco Zappa.*

Il Registro Tumori è un'iniziativa della Regione Toscana e dell'Istituto Tumori Toscano.

### REGISTRO TUMORI DEL FRIULI VENEZIA GIULIA

Direzione Centrale Salute, Trieste c/o IRCCS CRO, Aviano  
tel: +39 0434 659354 - fax: +39 0434 659231  
e-mail: registro.tumori@sanita.fvg.it

*Diego Serraino, Tiziana Angelin, Ettore Bidoli, Silvia Birri, Luigino Dal Maso, Margherita De Dottori, Emilia De Santis, Ornella Forgiarini, Antonella Zucchetto, Loris Zanier.*

### REGISTRO TUMORI REGIONE LIGURIA

UOS Epidemiologia Descrittiva (Registro Tumori)  
AOU San Martino - IST Istituto nazionale ricerca sul cancro,  
Genova largo Rosanna Benzi 10, 16132 Genova  
tel: +39 010 5558449 - fax: +39 010 5558-302  
e-mail: rosa.filiberti@hsanmartino.it

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

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, eccetera) che hanno interagito con l'RTRL per consentire e agevolare la rilevazione degli operatori.

### REGISTRO TUMORI DI POPOLAZIONE DELLA PROVINCIA DI LATINA

c/o direzione azienda AUSL Latina,  
Centro direzionale Latina Fiori, viale P.L. Nervi, 04100 Latina  
tel: +39 0773 6553437 - fax: +39 0773 6553499  
e-mail: registrotumori@ausl.latina.it

*Fabio Pannoizzo, Susanna Busco, Ivan Rashid, Valerio Ramazzotti, Maria Cecilia Cercato, Maurilio Natali, Walter Battisti, Isabella Sperduti, Leonarda Macchi, Ester Bugliarello, Edvige Bernazza, Lucilla Tamburo, Miriana Rossi, Simonetta Curatella, Silvana Tamburrino, Silvia Fattoruso, Orsola Valerio.*

### REGISTRO TUMORI DI MILANO ASL di Milano

S.S. di Epidemiologia  
corso Italia 19, 20122 Milano  
tel: +39 02 85782114 / 2100 - fax +39 02 85782128  
e-mail: registrotumori@asl.milano.it,  
epidemiologia@asl.milano.it

*Mariangela Autelitano, Simona Ghilardi, Rosanna Leone, Luisa Filipazzi, Annamaria Bonini, Cinzia Giubelli.*

Si ringraziano la Regione Lombardia, le strutture di diagnosi e cura e i Servizi di anatomia patologica di Milano.

### REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MODENA

Dipartimento di sanità pubblica c/o centro servizi AUSL di Modena, strada Martiniana, 21, 41126 Baggiovara-Modena  
tel: +39 059 435635  
e-mail: dirsan@ausl.mo.it  
sito internet: www.rtm.unimo.it

*Gianbattista Spagnoli, Carlo Alberto Goldoni, Katia Valla, Barbara Braghioroli, Claudia Cirilli, Moreno Donini.*

### REGISTRO ASL NAPOLI 3 SUD

c/o ASL NA3 Sud piazza San Giovanni, 80031 Brusciano (NA)  
tel: +39 081 3174243 / 3174244 / 5190505  
fax: +39 081 5190505  
e-mail: mariofusco2@virgilio.it; skype: mario.fusco57

*Mario Fusco, Caterina Bellatalla, Maddalena Di Buono, Maria Fusco, Margherita Panico, Carmela Perrotta, Patrizia Piga, Biagio Vassante, Maria Francesca Vitale.*

### REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI PARMA

UOC di Oncologia Medica  
c/o Azienda Ospedaliera Universitaria di Parma  
via Gramsci 14, 43126 Parma  
tel: +39 0521 702673 / 702660 - fax: +39 0521 995448  
e-mail: michiara@ao.pr.it

*Maria Michiara, Francesco Bozzani, Paolo Sgargi.*

Si ringraziano il professor Enrico Maria Silini, direttore dell'Istituto di anatomia patologica, Università di Parma, il dottor Alberto Tardini, del laboratorio CERB di Parma e il dottor Giuseppe Ugolotti laboratorio di citologia azienda USL Parma, la Dr.ssa Dina Gnappi dell'Ufficio Mobilità Sanitaria, Azienda Unità Sanitaria Locale Parma.

### REGISTRO TUMORI ASP RAGUSA PER LE PROVINCE DI CALTANISSETTA E RAGUSA

Dipartimento di Prevenzione Medica Azienda Sanitaria Provinciale (ASP) Ragusa, via Dante 109, 97100 Ragusa  
tel: +39 0932 600055 - fax: +39 0932 682169  
e-mail: rosario.tumino@asp.rg.it

*Rosario Tumino, Giuseppe Cascone, Graziella Frasca, Maria Concetta Giurdanella, Caterina Martorana, Gabriele Morana, Carmela Nicita, Patrizia Concetta Rollo, Maria Grazia Ruggeri, Eugenia Spata, Stefania Vacirca.*

Si ringraziano Regione Sicilia, Associazione Iblea per la Ricerca Epidemiologica (AIRE) ONLUS, Giovanna Spata e anagrafi comunali provincia di Ragusa e Caltanissetta.

### REGISTRO TUMORI REGGIANO

AUSL, ASMN-IRCCS  
Unità di epidemiologia, Azienda USL 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, Enza Di Felice, Annamaria Pezzarossi, Francesca Ferrari, Francesca Roncaglia, Claudio Sacchetti, Stefania Caroli.*

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

### REGISTRO TUMORI DELLA ROMAGNA

Registro Tumori della Romagna - IRCCS 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: rtromagna@irst.emr.it, fabio.falcini@auslromagna.it

*Fabio Falcini, Americo Colamartini, Lauro Bucchi, Stefania Giorgetti, Orietta Giuliani, Monica Palumbo, Rosa Vattiato,*

*Alessandra Ravaioli, Silvia Mancini, Mila Ravegnani, Benedetta Vitali, Carlo Cordaro, Chiara Balducci, Licia Caprara.*

Si ringraziano Marinella Amadori e Chiara Tonelli

### REGISTRO TUMORI DI POPOLAZIONE DELLA ASL SALERNO

via F. Ricco, 50, 84014 Nocera Inferiore  
tel: +39 081 9212138 - fax: +39 081 9212056  
e-mail: dp.sep.nord@aslsalerno.it, a.caiazzo@aslsalerno.it

*Anna Luisa Caiazzo, Rossella Cavallo, Antonio Francesco Gennaro Colavolpe, Antonio D'Alessandro, Arturo Iannelli, Clorinda Lombardo, Gennaro Senatore.*

### REGISTRO TUMORI DEL NORD SARDEGNA

ASL n. 1 SASSARI  
Struttura Complessa Pianificazione Strategica, Organizzazione, Governance (include Governo Clinico, Valutazioni, Centro Epidemiologico Interaziendale)  
Direttore: Flavio Sensi  
via Amendola, 55, 07100 Sassari  
tel 1: +39 079 2062454 - tel 2: 079 2062446  
e-mail: fsensi@aslsassari.it  
pec: serv.pianificazionestrategica@pec.aslsassari.it

*Flavio Sensi, Rosaria Cesaraccio, Ornella Sechi, Daniela Pirino, Gianpaolo Mameli, Francesco Mura.*

Link Istituzionale: <http://www.aslsassari.it/index.php?xsl=15&s=1&v=9&c=3522&esn=Primo+piano&na=1&n=10>

Il Registro Tumori del Nord Sardegna è il più importante registro tumori Regionale. È ideato, realizzato e gestito dalla ASL n. 1 di Sassari con il contributo fondamentale e incondizionato della ASL n. 2 di Olbia, della Azienda Ospedaliera Universitaria di Sassari e dalla ASL n. 3 di Nuoro.

### 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

*Maria Lia Contrino, Anselmo Madeddu, Francesco Tisano, Ylenia Dinaro, Angela Muni, Margherita Mizzi, Giorgio Sacco, Paoletta Aletta, Antonino Colanino Ziino.*

### REGISTRO TUMORI DI SONDRIO

ASL della Provincia di Sondrio  
tel: +39 0342 555882 - fax: +39 0342 555859  
e-mail: registro.tumori@asl.sondrio.it  
sito internet: [www.asl.sondrio.it/registro\\_tumori/](http://www.asl.sondrio.it/registro_tumori/)

*Sergio Maspero, Anna Clara Fanetti, Elena Moroni, Ivan Cometti, Monica Lucia Annulli, Lorella Ceconami.*

### REGISTRO TUMORI PIEMONTE

Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica (CPO) Piemonte  
AOU Città della salute e della scienza di Torino  
via S. Francesco da Paola, 31, 10123 Torino  
tel: +39 011 5665355 - fax 011 5665362  
e-mail: roberto.zanetti@cpo.it  
sito internet: [www.cpo.it](http://www.cpo.it)

*Roberto Zanetti, Stefano Rosso, Silvia Patriarca, Rossana Prandi, Irene Sobrato, Franca Gilardi, Paola Busso, Lidia Sacchetto.*

### 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, Maria Gentilini, Roberto Rizzello, Maddalena Cappelletti.*

### REGISTRO TUMORI UMBRO DI POPOLAZIONE

Dipartimento di specialità medico, chirurgiche e sanità pubblica, Sezione di sanità pubblica,  
 Università degli Studi di Perugia  
 via del Giochetto, 06100 Perugia  
 tel: +39 075 5857366 / 5857335 / 5857329  
 fax: +39 075 5857317  
 e-mail: fabrizio.stracci@unipg.it  
 sito internet: www.unipg.it/~dipigmed/RTUP/RTUP.htm

*Fabrizio Stracci, Francesco La Rosa, Daniela D'Alò, Massimo Scheibel, Daniela Costarelli, Francesco Spano, Stefania Rossini, Cinzia Santucci, Anna Maria Petrinelli, Clotilde Solimene, Fortunato Bianconi, Valerio Brunori.*

### REGISTRO TUMORI DELLA LOMBARDIA, PROVINCIA DI VARESE

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, Anna Maghini, Tiziana Codazzi, Emanuela Frassoldi, Daniela Gada, Laura di Grazia, Maria Rosa Ruzza.*

Si ringrazia la Regione Lombardia, l'ASL di Varese, gli ospedali, le case di cura, i medici di medicina generale e i comuni della Provincia di Varese per la preziosa collaborazione.

### REGISTRO TUMORI DEL VENETO

passaggio Gaudenzio n.1, 35131 Padova  
 tel: +39 049 8215605 - fax: +39 049 8215983  
 e-mail: registro.tumori@regione.veneto.it  
 internet: www.registrotumoriveneto.it

*Angelo Paolo Dei Tos, Maddalena Baracco, Susanna Baracco, Emanuela Bovo, Antonella Dal Cin, Anna Rita Fiore, Alessandra Greco, Stefano Guzzinati, Daniele Monetti, Alberto Rosano, Carmen Stocco, Sandro Tognazzo, Manuel Zorzi.*

### REGISTRO TUMORI DELL'ASL DI BRESCIA

Dipartimento Programmazione, Acquisto e Controllo ASL di Brescia, viale Duca degli Abruzzi, 15 - 25124 Brescia  
 tel: +39 030 3839334/8009 - fax: 030 3838335  
 e-mail: registro.tumori@aslbrebscia.it,  
 michele.magoni@aslbrebscia.it

*Michele Magoni, Giuseppe Zani, Ornella Salvi, Maria Puleio, Claudia Gerevini, Anna Adorni, Roberta Chiesa, Fulvio Lonati.*

### REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MACERATA

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

*Susanna Vitarelli.*

### REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI TRAPANI

Servizio sanitario Regione Sicilia, Dipartimento di prevenzione, Area igiene e sanità pubblica, ASP Trapani  
 via Ammiraglio Staiti 95, 91100 Trapani  
 tel: +39 0923 543036 - fax: +39 0923 26363  
 e-mail: registro.tumori@astrapani.it

*Giuseppina Candela, Tiziana Scuderi, Giuseppe Crapanzano, Vitarosa Taranto.*

### REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MANTOVA

Osservatorio epidemiologico ASL Provincia di Mantova  
 via Dei Toscani, 1, 46100 Mantova  
 tel: + 39 0376 334508  
 e-mail: registro.tumori@aslmn.it

*Paolo Ricci, Linda Guarda, Luciana Gatti, Vanda Pironi, Antonella Pasolini, Maura Bordini.*

### REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI CATANZARO

ASP di Catanzaro, Servizio di epidemiologia e statistica sanitaria  
 via Purificato n.18, 88100 Catanzaro  
 tel: +39 0961 728378  
 e-mail: epidemiologia@libero.it

*Antonella Sutura Sardo, Antonella Sia, Anna Maria Lavecchia, Pierina Mancuso, Vincenzo Nocera.*

### REGISTRO TUMORI DI NUORO

UO Registro Tumori di Nuoro, (ASL di Nuoro e ASL di Lanusei)  
 via Trieste 80, 08100 Nuoro  
 tel: + 39 0784 240843 / 0784 240811  
 e-mail: epiprosal@aslnuoro.it

*Mario Usala, Filomena Pala, Giovanna Maria Sini, Nicolina Pintori, Luisa Canu, Giuliana Demurtas, Nina Doa.*

### REGISTRO TUMORI DI PALERMO E PROVINCIA E REGISTRO TUMORI DELLA MAMMELLA DI PALERMO.

U.O.C. Epidemiologia Clinica con Registro Tumori di Palermo e Provincia  
 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, Rosanna Cusimano, Adele Traina, Agnese Guttadauro, Maria Antonietta Cascio, Rita Mannino, Barbara Ravazzolo, Maria Angela Brucculeri, Sergio Mazzola, Giuseppa Rudisi, Rosalba Amodio, Alessandro Costa, Maurizio Zarcone, Raffaella Sunseri, Giovanni Bucalo, Walter Mazzucco, Rosalba Staiti.*



### REGISTRO TUMORI DELL'ASL DELLA PROVINCIA DI COMO

ASL della Provincia di Como – Dipartimento Programmazione, Acquisto e Controllo Attività Sanitarie; Struttura Semplice Registro Tumori e Screening.  
via Pessina n. 6, 22100 Como  
tel: +39 031 370848/846  
e-mail: registro.tumori@asl.como.it, gola@asl.como.it  
*Gemma Gola, Mariangela Corti, Mariacarmela Caparelli, Luigi Grandi, Stefano Daraio.*

### REGISTRO TUMORI INTEGRATO DI CATANIA, MESSINA E ENNA

Università degli Studi di Catania, Dipartimento G.F Ingrassia, Area Igiene e Sanità Pubblica  
via Santa Sofia, 87, 95123 Catania  
tel/fax: +39 095 3782110  
e-mail: esecutivo@pec.registrotumoriintegrato.it  
*Salvatore Sciacca, Salvatore Sciacchitano, Melchiorre Fidelbo, Fiorella Paderni, Giovanni Benedetto, Marine Castaing, Alessia Di Prima, Francesca Bella, Antonietta Torrisi, Paola Pesce, Laura Calabretta, Antonina Torrisi, Anna Leone, Antonio Ieni, Massimo Varvarà, Carlo Sciacchitano, Andrea Benedetto.*

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 ed operatori sanitari che a vario titolo hanno contribuito all'attività del Registro Tumori Integrato.

### REGISTRI TUMORI REGIONE LOMBARDIA REGISTRO DELLA ASL DI BERGAMO

Servizio Epidemiologico Aziendale ASL della Provincia di Bergamo, via Gallicciotti, 4 - 24121 Bergamo  
tel: + 39 035 385.190 - fax: + 39 035 385.304  
e-mail: registro.tumori@asl.bergamo.it, gsampietro@asl.bergamo  
*Giuseppe Sampietro, Silvia Ghisleni, Luisa Giavazzi, Andreina Zanchi, Alberto Zucchi.*

Si ringraziano 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.

### REGISTRI TUMORI REGIONE LOMBARDIA REGISTRO DELLE ASL DELLA PROVINCIA DI MILANO

Osservatorio Epidemiologico e Registri Specializzati via al Donatore di Sangue n.50, 20013 Magenta  
tel: + 39 0297973 477 - fax: + 39 0297973 484  
e-mail: antonio.russo@aslmi1.mi.it  
registro.tumori@aslmi1.mi.it  
*Antonio Giampiero Russo, Maria Quattrocchi, Rosalba Distefano, Emerico Panciroli, Aldo Bellini, Midiala Pinon, Silvia Spinosa.*

Si ringraziano 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 CREMONA

Servizio Epidemiologia e Registri di Popolazione ASL della Provincia di Cremona  
via San Sebastiano 14, 26100 Cremona  
tel: +39 0372 497213 - fax: +39 0372 497610  
e-mail: registro.tumori@aslcremona.it

*Salvatore Mannino, Cristiano Belluardo, Chiara Davini, Silvia Lucchi, Marco Villa, Emanuela Anghinoni, Rosanna Di Norcia, Rosanna Di Norcia.*

Si ringraziano per il sostegno e la collaborazione ricevuti: la Regione Lombardia e la Direzione Strategica aziendale, le Aziende Ospedaliere e Case di Cura che hanno contribuito alla collazione della documentazione clinica necessaria e tutti coloro che si sono prodigati per l'attività del Registro Tumori.

### REGISTRO TUMORI PIACENZA

Piazzale Milano 2, 29121 Piacenza  
tel: +39 0523 317905 - fax: +39 0523 317943  
e-mail: e.borciani@ausl.pc.it, p.seghini@ausl.pc.it  
*Elisabetta Borciani, Pietro Seghini, Rita Prazzoli.*

### REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI LECCE Sezione RTP

U.O.C Epidemiologia e statistica, Azienda ASL Lecce  
via Miglietta, Lecce  
e-mail: uose@ausl.le.it  
U.O. Registro Tumori, Polo Oncologico Vito Fazzi  
piazza Muratore, Lecce  
e-mail: rtle@ausl.le.it  
tel: + 39 0832 661921-909 - fax: + 39 0832 661917

*Fabrizio Quarta, Anna Melcarne Maria, Grazia Golizia, Anna Maria Raho, Valentina De Maria.*

### REGISTRO TUMORI DI TARANTO

SC Statistica Epidemiologia Settore Registro Tumori  
viale Virgilio, 31, 74121 Taranto  
Sito: <http://www.sanita.puglia.it/portal/page/portal/SAUSSC/Organismi%20e%20centri%20regionali/Registro%20Tumori%20Puglia>  
tel: + 39 099-7786775 - fax: + 39 099-7786819

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

### REGISTRO DEI TUMORI INFANTILI DEL PIEMONTE

SCDU Unità di epidemiologia dei tumori, Università 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: franco.merletti@unito.it  
sito internet: www.cpo.it

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

Si ringrazia il personale delle strutture ospedaliere piemontesi e in particolare del reparto di Oncoematologia pediatrica dell'Ospedale Infantile Regina Margherita

Sant'Anna di Torino per la preziosa collaborazione all'attività del registro tumori.

### 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  
sito internet: <http://www.tumoricolorettali.unimore.it>  
*Maurizio Ponz de Leon, Federica Domati, Luca Reggiani Bonetti.*

Si ringrazia la Regione Emilia Romagna per il contributo finanziario.

### 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 402438  
e-mail: mario.cocchioni@unicam.it,  
cristiana.pascucci@unicam.it  
sito internet: [www.unicam.it/tumori/registroinfantili/pag\\_inf\\_adol11T.htm](http://www.unicam.it/tumori/registroinfantili/pag_inf_adol11T.htm)  
*Mario Cocchioni, Cristiana Pascucci.*

### REGISTRO MESOTELIOMI LIGURIA

Centro Operativo Regionale (COR Liguria) del Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM), Epidemiologia clinica, IRCCS, Azienda Ospedale Università San Martino, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro (IST)  
Largo Rosanna Benzi 10, 16132 Genova  
tel: +39 010 5558557 - fax: +39 010 5558336  
e-mail: valerio.gennaro@hsanmartino.it, lucia.benfatto@hsanmartino.it, ceciliafrancesca.lando@hsanmartino.it  
*Valerio Gennaro, Lucia Benfatto, Cecilia Lando, Claudia Casella, Giovanna Mazzucco, Pier Aldo Canessa.*

Si ringraziano: pazienti, colleghi - Pier Aldo Canessa per la convinta collaborazione - e la Regione Liguria per il contributo organizzativo.

### REGISTRO TUMORI ASL BT (Barletta - Andria - Trani)

Sezione del Registro Tumori Puglia  
U.O. Epidemiologia e Statistica  
Piazza Principe Umberto, 1, 76121 Barletta  
tel: +39 0883 577 329 - fax: +39 0883 577 288  
e-mail: vincenzo.coviello@aslbat.it  
*Enzo Coviello, Francesco Cuccaro, Angela Calabrese, Angela Pinto, Grazia Cannone, Maria Elena Vitali.*

### REGISTRI TUMORI REGIONE LOMBARDIA

Registro Tumori dell'ASL di Monza e Brianza  
Servizio di Epidemiologia - U.O. Epidemiologia e Registro Tumori  
ASL di Monza e Brianza, Viale Elvezia 2, 20900 Monza (MB)  
tel: +39 039 2384068 - fax: +39 039 2384330  
e-mail: cavalieridoro.luca@aslmb.it, epidem@aslmb.it  
*Luca Cavalieri d'Oro, Magda Rognoni, Leonardo Le Rose, Elisabetta Merlo, Lina Negrino, Lucia Pezzuto, Nicolae Contecaru.*

Si ringraziano Regione Lombardia, la Direzione Strategica Aziendale, le strutture di ricovero, i Servizi di Anatomia Patologica e gli Operatori Sanitari per il contributo fornito.

### REGISTRO MESOTELIOMI REGIONE EMILIA-ROMAGNA

Centro Operativo Regionale (COR) Emilia-Romagna del Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM)  
presso AUSL di Reggio Emilia  
via G. Amendola n° 2, 42122 Reggio Emilia  
tel: +39 0522/335415 - fax: +39 0522/335460  
e-mail: info.rem@ausl.re.it  
*Antonio Romanelli, Lucia Mangone, Cinzia Storchi, Orietta Sala (coll.), Claudio Gabbi (coll.).*

## Note relative ai metodi impiegati

I dati presentati riguardano per tutte le sedi solo i tumori infiltranti, per la sede vescica comprendono anche i tumori non infiltranti. Per quanto riguarda le sedi, in conformità con le procedure internazionali, i tumori parenchimali del rene sono riportati insieme ai tumori della pelvi renale e dell'uretere.

### Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?

Il rischio cumulativo di ammalarsi è stato calcolato sulla base dei tassi di incidenza età-specifici fino a 84 anni, da 0 a 49 anni, da 50 a 69 anni e da 70 a 74 anni del Pool Airtum 2007-2011, Rischio cumulativo

=  $1 - e^{-(H^* \Sigma \Pi / K)}$  in cui  $\Pi$  = tasso specifico per età;  $H$  = ampiezza delle classi d'età;  $\Sigma$  = sommatoria per classi d'età;  $K$  = solitamente 100.000.

### Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2015?

Le stime di incidenza per l'anno 2015 sono state prodotte applicando i tassi età, sesso, sede e area specifici del Pool Airtum 2007-2011, proiettati al 2015, alla popolazione italiana residente nell'anno 2015, prevista dall'ISTAT (ipotesi centrale - [www.demo.istat.it](http://www.demo.istat.it)). La proiezione dei tassi 2007-2011 al

2015 è stata ottenuta moltiplicando i tassi di incidenza, età e area geografica specifici per il relativo coefficiente di cambiamento percentuale medio annuo (APC) per il periodo 1999-2010 (o l'intervallo più recente nel caso si sia verificato un cambiamento di tendenza), con livello di dettaglio di sede, sesso, macro-fascia di età. Sono disponibili altre stime dell'incidenza dei tumori in Italia, ad esempio nel sito dell'European Cancer Observatory (<http://eu-cancer.iarc.fr/>) o nel portale <http://www.tumori.net/it/>.

### Quali sono i tumori più frequenti?

L'incidenza proporzionale, totale e per gruppi di età è stata calcolata sulla base della casistica incidente nel Pool Airtum nel periodo 2007-2011, come rapporto tra il numero di casi relativi ad una specifica sede sul totale dei tumori diagnosticati (esclusi i carcinomi della cute), separatamente per uomini e donne.

### Decessi ISTAT per tumore in Italia nel 2012

Sono stati considerati i dati nazionali relativi al numero di decessi osservati nell'anno 2012. Queste informazioni sono prodotte e distribuite dall'Istituto Nazionale di Statistica (<http://www.istat.it/it/archivio>).

### Qual è l'effetto dell'età e dell'invecchiamento della popolazione sulle diagnosi di tumore?

I tassi età specifici sono relativi alla media del periodo 2007-2011.

### Qual è la sopravvivenza dei pazienti con tumore e come cambia a distanza della diagnosi?

La sopravvivenza relativa è calcolata sulla casistica del Pool Airtum diagnosticata nei trienni dal 1990-1992 al 2005-2007, con informazioni sullo stato in vita aggiornate al 31/12/2008 (AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2011; 26(5-6): Suppl. 1), come rapporto tra la sopravvivenza osservata e quella attesa nella stessa popolazione in assenza del cancro, quest'ultima sulla base delle tavole di mortalità ISTAT ([www.demo.istat.it](http://www.demo.istat.it)). Per i metodi utilizzati nel calcolo della sopravvivenza condizionale, si rimanda a Crocetti & Airtum Working Group. *Epidemiol Prev* 2008; 32(3): 136.

### Dati di prevalenza

Sono riportati i dati pubblicati nella monografia Airtum 2014 (Airtum Working Group. Prevalenza e guarigione da tumore in Italia, rapporto 2014. *Epidemiol Prev* 2015; 38 (6) Suppl 1:1-144). Con il termine prevalenza si identificano gli individui di una popolazione che in un dato istante presentano

la malattia di interesse. La prevalenza è solitamente espressa come la proporzione di soggetti 'malati' sulla popolazione residente nell'area indagata a una certa data. La prevalenza basata sui dati dei Registri Tumori è calcolata conteggiando tutti casi incidenti dall'anno di inizio dell'attività di registrazione, vivi al 1° gennaio 2010. È stata stimata la prevalenza al 2015 sulla base della variazione media annua osservata nel periodo più recente.

### Gli andamenti temporali

Sono riportati i dati relativi alla casistica Airtum incidente nel periodo 1999-2010 e ai decessi occorsi nella medesima area nello stesso periodo. I cambiamenti sono indicati come in riduzione o in aumento se presente nel periodo un APC significativamente diverso da 0. Nell'ambito del periodo sono stati ricercati punti di cambiamento del trend con un'analisi join-point, questo spiega la presenza di più segni di andamento nello stesso periodo. Gli APC del periodo più recente sono stati proiettati fino al 2015.

### Confronto della sopravvivenza in Italia e in Europa

È stata confrontata la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi dei casi incidenti negli anni Duemila in Italia e nel resto d'Europa per le principali sedi tumorali (De Angelis R, Sant M, Coleman MP et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5 a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23-24).

### Confronti geografici nazionali

Sono confrontati i tassi di incidenza relativi alla casistica del Pool Airtum 2007-2011 specifici per sede e per il totale dei tumori. I tassi sono standardizzati con metodo diretto sulla popolazione europea, al fine di eliminare l'effetto della diversa proporzione di anziani nelle varie aree. Sono stati confrontati la sopravvivenza relativa (AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2011; 26(5-6): Suppl. 1) e la prevalenza completa (Airtum Working Group. Prevalenza e guarigione da tumore in Italia, rapporto 2014. *Epidemiol Prev* 2015; 38 (6) Suppl 1:1-144).

### Fattori di rischio amianto

È fornita rassegna delle evidenze disponibili sull'associazione tra amianto e patologia oncologica (International Agency for research on cancer. A review of human carcinogens: metals, arsenic, dusts and fibres. IARC Lyon 2012 (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Vol. 100C). È descritto il sistema di sorveglianza epide-

miologica delle malattie asbesto-correlate in Italia dal Registro nazionale dei mesoteliomi (ReNaM).

#### Incidenza di secondi tumori

È fornita una valutazione complessiva del rischio di occorrenza di tumori multipli nei pazienti oncologici rispetto alla popolazione generale (AIRTUM WG, Rapporto 2014: Tumori multipli Epidemiol Prev 37(4-5)Suppl1:1-152).

#### Fumo di sigarette e tumori

È fornita rassegna delle evidenze disponibili sull'associazione tra amianto e tumore del polmone (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to humans. Personal habits and indoor combustions. Volume 100E, Lyon, 2012). Sono descritti i livelli di prevalenza di fumatori in Italia (DOXA. Il fumo in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità-DOXA; 2013).

#### Dati regionali

Sono riportate le stime di incidenza prodotte da

Area	Registro	Periodo
Nord	Alto Adige	2007
	Monza e Brianza	2007-2009
	Genova	2007
	Como	2007-2009
	Milano 1	2007-2009
	Milano	2007
	Bergamo	2007-2009
	Cremona	2007-2009
	Mantova	2007-2010
	Sondrio	2007-2010
	Varese	2007-2010
	Veneto	2007
	Friuli Venezia Giulia	2007-2009
	Piacenza	2007-2010
	Parma	2007-2011
	Reggio Emilia	2007-2010
	Modena	2007-2010
	Ferrara	2007-2009
	Romagna	2007-2009
	Torino	2007-2010
Biella (Biella)	2007-2009	
Biella (Vercelli)	2007-2009	

uno studio a cui i registri AIRUTM hanno recentemente partecipato (Rossi S, Crocetti E, Capocaccia R, et al. Estimates of cancer burden in Italy. Tumori 2013;99(3):416-424) ed interpretate in associazione con alcuni dei principali indicatori prodotti dal progetto Health for all (<http://www.istat.it/it/archivio/14562>).

#### Lo screening oncologico: la mammella

Sono riportati i dati più recenti relativi a estensione e adesione ai programmi di screening organizzati per il tumore della mammella femminile ([www.osservatorionazionalecancer.it](http://www.osservatorionazionalecancer.it)).

#### I tumori nella popolazione immigrata

È fornita una descrizione della dimensione del fenomeno migratorio in Italia (Caritas e Migrantes. XXIII Rapporto sull'immigrazione, 2013). Sono riportati dati relativi alle esperienze italiane di analisi dell'incidenza oncologica nella popolazione immigrata.

Area	Registro	Periodo
Centro	Umbria	2007-2009
	Latina	2007-2010
Sud	Barletta	2007-2008
	Napoli (ex ASL 4)	2007-2010
	Napoli (ex ASL5)	2008-2010
	Salerno	2007-2009
	Taranto	2007-2008
	Lecce	2007
	Catanzaro	2007
	Trapani	2007
	Palermo	2007-2010
	Ragusa (Caltanissetta)	2007-2010
	Catania-Messina	2007-2008
	Ragusa (Ragusa)	2007-2009
	Siracusa	2007-2009
	Sassari	2007-2009
	Nuoro	2007-2008

**FIGURA 39.** Registri Tumori AIRTUM: Registri Tumori inclusi nella valutazione di incidenza e mortalità per il periodo 2007-2011.

# 14 Key Points

## **Incidenza**

- Si stima che in Italia si verifichino, nel corso dell'anno, circa 363.000 nuove diagnosi di tumore (esclusi i carcinomi della cute), di cui oltre 194.000 (54%) fra gli uomini e 169.000 (46%) fra le donne.
- Nel corso della vita in media un uomo su 2 e una donna su 3 si ammaleranno di tumore. Questa probabilità riguarda un uomo su 29 e una donna su 18 fra 0 e 49 anni, 1 su 5 e una su 7 fra 50 e 69 anni e uno su 3 ed una su 5 fra 70 e 84 anni.
- Considerando l'intera popolazione, escludendo i carcinomi della cute, le forme tumorali più frequenti sono la mammella (14%), il colon-retto (13%), la prostata (11% solo nel sesso maschile) e il polmone (11%).
- Esclusi i carcinomi della cute, i cinque tumori più frequentemente diagnosticati fra gli uomini sono: la prostata (20%), il polmone (15%), il colon-retto (14%), la vescica (11%) e lo stomaco (5%); e tra le donne: la mammella (29%), il colon-retto (13%), il polmone (6%), il corpo dell'utero (5%) e la tiroide (5%).

## **Mortalità**

- I decessi dovuti a tumori maligni sono stati nel 2012 (fonte: Istat) 177.351 (99.792 fra gli uomini e 77.559 fra le donne). La frequenza dei decessi causati dai tumori è ogni anno in media di circa 3,5 decessi ogni 1.000 uomini e circa 2,5 ogni 1.000 donne. In media, un uomo ogni 3 e una donna ogni 6 muoiono a causa di un tumore.

## **Sopravvivenza**

- Per tutti i tumori (esclusi i carcinomi della cute) il 55% degli uomini e il 63% delle donne non moriranno a causa del tumore nei cinque anni successivi alla diagnosi.
- La sopravvivenza è migliorata nel corso degli anni e migliora man mano che ci si allontana dal momento della diagnosi.

## **Prevalenza**

- Nella popolazione italiana è stato stimato che nel 2010 vi erano circa 2.587.058 persone che vivevano dopo una diagnosi di tumore. Si può ipotizzare che nel 2015 siano circa 3.000.000, il 4,9% della popolazione italiana.

- Le donne viventi in Italia nel 2015 che hanno avuto in passato una diagnosi di tumore della mammella sono 692.955, con un aumento del 19% rispetto al 2010. Un aumento simile (+21%) è emerso per il numero di italiani (427.562) che vivono nel 2015 dopo una diagnosi di tumori del colon-retto.

#### **Trend temporali ed età**

- La mortalità per tumore è in riduzione in entrambi i sessi ma l'invecchiamento della popolazione nasconde l'entità di questo fenomeno.
- L'incremento dei tassi di incidenza registrato negli anni scorsi sembra arrestarsi, soprattutto tra gli uomini.

#### **Fattori di rischio: amianto**

- La lunga latenza delle malattie indotte dall'amianto, la scoperta di nuove sorgenti di esposizione occupazionali e ambientali inducono a ritenere che in termini di sanità pubblica le conseguenze del massiccio utilizzo del materiale nel nostro Paese in passato non possano considerarsi esaurite.

#### **I tumori multipli**

- I pazienti oncologici hanno in media un rischio aumentato del 10% di sviluppare un secondo tumore.
- Questo rischio cambia con l'età alla diagnosi, essendo più elevato nei più giovani.

#### **Fumo di sigarette e tumori**

- Un terzo degli uomini e un quarto delle donne sono fumatori. La frequenza di fumatori non accenna a ridursi nel sesso femminile.

#### **Lo screening oncologico: la mammella**

- Si conferma un buon andamento complessivo dell'attività italiana di screening mammografico. Esiste un divario tra i risultati del Nord e Centro Italia e quelli delle zone meridionali e insulari, che riguarda sia il numero di partecipanti che la qualità degli indicatori di processo.

#### **I tumori nella popolazione immigrata**

- Con la migrazione si trasferisce anche il rischio oncologico tipico dell'area di provenienza, più basso nei Paesi a forte pressione migratoria, fatta eccezione, ad esempio, per il tumore della cervice uterina. Nelle generazioni successive il rischio oncologico tende a uniformarsi con quello del Paese ospite.

La stampa è stata resa possibile grazie  
al supporto incondizionato di



# I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2015

La sopravvivenza si presenta in Italia, per molti tipi di cancro, a livelli pari o superiori a quelli medi europei. Quest'anno è proprio il confronto fra il nostro Paese e gli altri del nostro continente a permettere una migliore e più obiettiva valutazione del buon livello e sviluppo del Sistema Sanitario Nazionale.

Nonostante la mortalità sia in riduzione e la sopravvivenza in aumento, le malattie oncologiche si confermano un fenomeno estremamente rilevante, con una domanda di assistenza per il Sistema Sanitario che arriva dai 363.000 cittadini colpiti dal cancro nel 2015, ma anche dai circa 3.000.000 di italiani che hanno avuto questa esperienza nella loro vita e che per questo si sottopongono a visite periodiche di controllo ed esprimono nuovi e differenti bisogni socio-sanitari. L'invecchiamento della popolazione italiana contribuisce a rendere più consistente il *burden* della malattia tumorale. Anche se gli uomini si ammalano meno e le donne presentano un andamento stabile dell'incidenza, l'invecchiamento costante della popolazione agisce da amplificatore del carico di assistenza oncologica. Invecchiare significa morire più tardi ed è quindi un segno positivo di efficacia del nostro sistema socio-sanitario, ma una popolazione più anziana manifesta maggiormente le patologie, anche tumorali, legate all'età avanzata.



Associazione Italiana di Oncologia Medica

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



Centro nazionale  
per la prevenzione  
e il controllo delle malattie  
del Ministero della Salute  
www.ccm-network.it



Associazione Italiana  
Registri Tumori  
Segreteria Airtum  
c/o Inferenze scarl  
Via Ricciarelli, 29  
20148 Milano  
tel. +39 02 48702283  
info@registri-tumori.it