

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2016



**I NUMERI
DEL CANCRO
IN ITALIA
2016**

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2016

Edizione 2016 a cura de Il Pensiero Scientifico Editore
Via San Giovanni Valdarno 8, 00138 Roma
Tel. (+39) 06 862821 - Fax (+39) 06 86282250
pensiero@pensiero.it
www.pensiero.it - www.vapensiero.info
www.facebook.com/PensieroScientifico
twitter.com/ilpensiero
www.pinterest.com/ilpensiero

Tutti i diritti sono riservati per tutti i Paesi

Stampato in Italia da Ti Printing S.r.l.
Via delle Case Rosse 23, 00131 Roma
Impaginazione e illustrazioni: Doppiosegno
Coordinamento editoriale: Bianca Maria Sagone

ISBN 978-88-490-0568-4

Indice

Prefazione, <i>Beatrice Lorenzin</i>	IX
Introduzione, <i>Carminé Pinto, Lucia Mangone</i>	XI
Gruppo di lavoro AIOM – AIRTUM	XIII
1. Dati generali	1
Cos'è il cancro?	1
Quali sono i fattori di rischio dei tumori?	2
Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?	5
Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2016?	5
I tumori come causa di morte	9
Invecchiamento e tumori	11
Scenari futuri	13
2. Dati di prevalenza	17
Cos'è la prevalenza?	17
Quanti sono gli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore?	17
Qual è la prevalenza oggi?	18
Quali sono le stime per le diverse Regioni italiane?	19
Quanti sono i pazienti guariti?	20
Discussione, conclusioni e conseguenze	22
3. La sopravvivenza per tumore. Confronto fra Italia ed Europa	25
Sopravvivenza: confronto Italia vs Europa	25
Sopravvivenza: confronto Italia vs Nord Europa	27
Sopravvivenza: confronto per età	28
Sopravvivenza: confronto per periodo	29
4. Gli andamenti temporali	33
Gli andamenti temporali di incidenza e mortalità	33
Variazioni di incidenza e di mortalità	33
5. Confronti geografici nazionali	61
Incidenza	61
Mortalità	64
Sopravvivenza	64
Prevalenza	64
6. I tumori rari in Italia	69
Introduzione	69
Incidenza	70
Sopravvivenza	71
Prevalenza	72
Conclusioni	73

7. Neoplasie per singole sedi	75
Mammella	75
Prostata	83
Polmone	90
Colon e retto	96
Stomaco	101
Pancreas esocrino	109
Fegato	112
Ovaio	114
Rene	121
Vescica	129
Tiroide	134
Esofago	139
Utero	145
Melanoma	155
Testicolo	164
Testa e collo	168
Mesotelioma	174
Colecisti e vie biliari	180
Sarcomi dei tessuti molli	184
8. Fattori di rischio	193
Fattori di rischio: carni rosse	193
Fattori di rischio: amianto	197
9. Fumo di sigarette e tumori	203
La diffusione del fumo di tabacco in Italia	203
Tumori associati al fumo di tabacco	205
Andamenti temporali del carcinoma polmonare	207
Le sigarette elettroniche	208
Conclusioni	211
10. L'incidenza di secondi tumori in pazienti oncologici in Italia	213
11. Dati regionali	217
12. Lo screening oncologico: la cervice uterina	223
Storia	223
Organizzazione dei programmi	223
Indicatori diagnostici	225
Differenze geografiche	225
Attività spontanea	226
Test HPV	227
Vaccinazione	228
13. PSA: impatto sulla riduzione della mortalità per carcinoma della prostata	231
Evidenze scientifiche disponibili	231
Lo Studio ERSPC - European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer	232

14. I tumori nella popolazione immigrata	235
Gli stranieri in Italia	235
Il rischio oncologico	236
La prevenzione oncologica	237
Accesso ai servizi di cura	238
Conclusioni	238
15. Fonti e metodologia	239
I Registri Tumori di popolazione	239
Note relative ai metodi impiegati	241
Registri Tumori AIRTUM	243
16. Key-points	249

Prefazione

Prevenzione, diagnosi precoce, ricerca e terapie innovative. Grazie a queste armi oggi i tumori fanno sempre meno paura.

La sesta edizione del volume “I numeri del cancro in Italia” mette in luce la qualità del nostro sistema assistenziale: la sopravvivenza nel nostro Paese è allineata alla media europea e per molti tipi di tumore è superiore. Anche il confronto con i Paesi del Nord Europa, dove si documentano i valori più elevati, offre informazioni incoraggianti sull'efficacia globale del nostro sistema sanitario nelle sue componenti preventive, diagnostiche e terapeutiche. Quello che veniva un tempo considerato un “male incurabile” è divenuto in moltissimi casi una patologia da cui si può guarire o, comunque, con cui si può convivere: sta diventando infatti sempre più frequentemente una malattia cronica che consente alle persone colpite di avere una vita attiva e soddisfacente. Negli ultimi decenni si è registrato in Italia un costante incremento della prevalenza di pazienti con storia di cancro: erano 2 milioni e 244 mila nel 2006, sono aumentati sino a oltre 3 milioni nel 2016. Nel 2020 saranno 4 milioni e mezzo. Le Istituzioni e i clinici devono essere in grado di rispondere alle esigenze di questi pazienti che guariscono o possono convivere a lungo con la malattia e che rivendicano il diritto di tornare a un'esistenza “normale”.

I dati epidemiologici che ogni anno questo prezioso volume presenta costituiscono una vera e propria fotografia dello stato dell'Oncologia italiana, importante perché i numeri rivelano quali siano gli aspetti ancora da migliorare e quali misure invece stiano già offrendo risultati incoraggianti. La tendenza è chiara: diminuiscono i nuovi casi fra gli uomini, aumentano invece fra le donne. Preoccupa, in particolare, l'incremento delle diagnosi di tumore del polmone fra le italiane (13.500 nel 2016), da ricondurre alla diffusione del fumo di tabacco anche fra le più giovani.

È necessario promuovere campagne di sensibilizzazione perché il 40% dei casi di tumore può essere evitato seguendo uno stile di vita sano e la prevenzione può inoltre generare risparmi e liberare risorse che potrebbero essere indirizzate alla promozione di progetti di ricerca e alla disponibilità di nuove terapie.

L'utilizzo di questo volume potrà rendere più facile ed incisiva l'azione di miglioramento del livello delle prestazioni e dei servizi. Ricerca clinica e traslazionale, umanizzazione, rapporto medico-paziente, informazione e prevenzione sono alcune tra le parole chiave da conoscere ed implementare per chi ha compiti di responsabilità nei confronti dei cittadini ammalati di tumore.

Nella lotta al cancro è inoltre fondamentale impostare un approccio integrato e multidisciplinare per la proposta terapeutica e sviluppare e garantire un'offerta adeguata di assistenza sul territorio, vicino al domicilio, realizzando una 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 "prendersi cura".

Un ruolo strategico è svolto proprio dal volontariato, da considerare un'importantissima risorsa. In particolare, quello che viene svolto in campo oncologico si caratterizza per una realtà vastissima di organizzazioni e reti, spesso animate da generazioni diverse, che si incontrano e promuovono legami sociali, che si uniscono in una cultura di solidarietà e di supporto alle categorie più deboli, condividendo con i pazienti e i familiari un percorso spesso complicato, ma che può diventare fonte di crescita individuale e collettiva.

Nel ringraziare AIOM e AIRTUM per l'impegno profuso, auspico che questo lavoro abbia un'ampia e capillare diffusione e contribuisca in modo sostanziale al miglioramento dello stato di salute dei cittadini italiani.

Beatrice Lorenzin
Ministro della Salute

Introduzione

“I numeri del cancro in Italia” sono giunti alla sesta edizione, a testimonianza della condivisione e continuità del Progetto dell’Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) e dell’Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM). La collaborazione tra le due Società scientifiche ha permesso un continuo aggiornamento e monitoraggio sullo stato dell’arte dell’epidemiologia oncologica in Italia e sullo stato dell’assistenza ai malati di tumore. Questo volume rappresenta ogni anno sempre di più un riferimento per le istituzioni, gli enti regolatori, i professionisti e le associazioni di pazienti perché “strumento” scientificamente e rigorosamente aggiornato che misura l’impatto della patologia neoplastica e delle strategie di controllo nel nostro Paese.

Come sta cambiando lo scenario oncologico in Italia? Ogni giorno circa 1.000 persone ricevono la diagnosi di tumore: è un numero importante che evidenzia il peso della patologia oncologica e lo sforzo continuo atto a migliorare la sopravvivenza dei pazienti non solo in termini quantitativi, ma anche in termini di qualità di vita. Oggi le due neoplasie più frequenti, il tumore della prostata negli uomini e quello della mammella nelle donne, presentano sopravvivenze a 5 anni di oltre il 90%, con percentuali ancora più elevate per i tumori diagnosticati in stadio precoce. Risultati sicuramente incoraggianti.

Globalmente, negli uomini l’incidenza dei tumori si riduce in maniera significativa: oltre ai tumori del polmone e della prostata, per la prima volta si assiste anche ad un calo dei tumori del colon-retto, a testimoniare l’impatto che hanno avuto nella popolazione generale i programmi di screening organizzati sul territorio nazionale. Nelle donne l’incidenza appare stabile, con un modesto aumento del tumore della mammella da correlare all’ampliamento della fascia di screening in alcune Regioni, che ha prodotto un aumento significativo dell’incidenza nella fascia di età tra i 45 e i 49 anni. Inoltre, negli uomini si riducono i tumori delle vie aero-digestive, dell’esofago, dello stomaco, del fegato, del polmone e della prostata, e nelle donne si assiste a una riduzione di incidenza dei tumori dello stomaco, delle vie biliari, dell’ovaio e della cervice uterina. Persiste un aumento dei tumori del pancreas, del testicolo, del rene e del melanoma negli uomini, e dei tumori del polmone, del corpo dell’utero, dei linfomi di Hodgkin e del melanoma nelle donne.

La mortalità continua a diminuire in maniera significativa in entrambi i sessi come risultato di più fattori, quali la prevenzione primaria e in particolare la lotta al tabagismo, la diffusione degli screening su base nazionale e il miglioramento diffuso delle terapie in un ambito sempre più multidisciplinare e integrato.

La sopravvivenza dei pazienti affetti da tumori in Italia è mediamente più elevata rispetto alla media europea per molte sedi tumorali e per i tumori oggetto di screening. In Italia oltre 3 milioni sono le persone vive con pregressa diagnosi di tumore. Di queste persone una buo-

na parte può essere considerata già guarita, con la stessa probabilità di morire per tumore di quella della popolazione generale, e inoltre per un numero rilevante di pazienti si prevede la guarigione.

Dai confronti nazionali si conferma ancora un gradiente di incidenza Nord-Sud. Al Sud persistono per molte sedi tumorali fattori protettivi che rendono ragione di una bassa incidenza di alcune sedi tumorali. Per contro, la minore attivazione degli screening programmati nelle Regioni del Sud rende ragione dei valori di sopravvivenza che, per alcune sedi tumorali, rimangono inferiori ai valori registrati al Nord.

Questa monografia per la prima volta riporta stime di incidenza ottenute utilizzando i dati dei Registri Tumori italiani. Sebbene i Registri Tumori non coprano l'intero territorio nazionale (attualmente è di circa il 60%), i dati raccolti rispondono ad elevati standard di qualità in termini di completezza e accuratezza e permettono di offrire una stima molto precisa dell'incidenza anche nelle aree non coperte dai Registri Tumori, e quindi di elaborare le proiezioni al 2016. In quest'ambito è stata inserita una mappa aggiornata che riporta la copertura dei Registri Tumori italiani già accreditati in AIRTUM insieme alle Regioni che stanno avviando un'attività di registrazione.

Nella sesta edizione del volume "I numeri del cancro in Italia" è stato inserito un capitolo sui tumori rari. Si considera raro un tumore che interessa meno di 6 persone su 100.000 o che interessa sedi frequenti (come il polmone o la mammella) ma con morfologie molto rare. Per questi tumori è indispensabile sostenere lo sviluppo delle reti, la realizzazione di percorsi integrati e la ricerca traslazionale e clinica anche per la registrazione di nuovi farmaci.

Per i fattori di rischio, oltre al fumo e all'amianto, è stato inserito anche il tema del consumo di carni rosse. Quest'argomento, che è stato sulle prime pagine dei giornali in seguito alla pubblicazione del report della International Agency for Research on Cancer (IARC), è già stato affrontato da tempo anche dai ricercatori italiani. Gli screening organizzati rappresentano un formidabile strumento per ridurre l'impatto e migliorare la sopravvivenza per la patologia neoplastica di mammella, cervice uterina e colon-retto. In questo volume vengono presentati i dati disponibili per livello di diffusione dei singoli programmi.

Un capitolo a parte quest'anno è dedicato al tumore della prostata e all'impiego del test su sangue per la determinazione dell'antigene prostatico specifico (PSA). Agli inizi degli anni '90 l'introduzione del test per la determinazione del PSA ha modificato profondamente l'epidemiologia del carcinoma prostatico. La diffusione dell'impiego del PSA quale test di screening è stata rapida. In Italia abbiamo assistito a una rapida crescita dell'incidenza a partire dalla prima metà degli anni '90, che si è arrestata nella prima metà del 2000. Sono riportati i risultati dei due principali trial sull'utilizzo del PSA come test di screening in termini di riduzione della mortalità. Il principale aspetto negativo dell'esecuzione non controllata di questo test è l'aumento del rischio di sovradiagnosi di cancro della prostata, cioè dell'individuazione di tumori che non avrebbero dato luogo a sintomi e non sarebbero quindi stati diagnosticati in assenza del test, a causa della mortalità competitiva e/o della loro lenta crescita.

Rinnovando il ringraziamento a quanti hanno contribuito alla realizzazione della sesta edizione del volume "I numeri del cancro in Italia", a tutti i Registri Tumori, a tutti gli oncologi e agli operatori che quotidianamente sono impegnati nell'offrire le cure migliori ai pazienti oncologici, ci auguriamo che anche questa pubblicazione possa essere di ausilio a chi si occupa di ricerca, di assistenza e di programmazione sanitaria per migliorare il controllo dei tumori nel nostro Paese.

Carmine Pinto
Presidente AIOM

Lucia Mangone
Presidente 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 Ascierio

Istituto Nazionale Tumori IRCCS – Fondazione Pascale di Napoli

Giovanni Bernardo

Istituto di Cura Città di Pavia

Sergio Bracarda

Azienda USL 8 di Arezzo

Vanna Chiarion Sileni

Istituto Oncologico Veneto IRCCS di Padova

Alessandro Comandone

Ospedale Humanitas Gradenigo di Torino

Ferdinando De Vita

Seconda Università degli Studi di Napoli

Lucia Del Mastro

*IRCCS Azienda Ospedaliera Universitaria San Martino IST –
Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro di Genova*

Massimo Di Maio

Università degli Studi di Torino, A.O. Ordine Mauriziano di Torino

Maria Teresa Ionta

Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari

Domenica Lorusso

Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Marco Merlano

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

Silvia Novello

*Università di Torino presso Azienda Ospedaliero-Universitaria
S. Luigi Gonzaga di Orbassano (TO)*

Sandro Pignata

Istituto Nazionale Tumori IRCCS – Fondazione Pascale di Napoli

Carmine Pinto
Arcispedale S. Maria Nuova – IRCCS di Reggio Emilia

Giovanni Rosti
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia

Giuseppe Tonini
Università Campus Bio-Medico di Roma

Valter Torri
Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri” IRCCS di Milano

AIRTUM

Lucia Mangone
Registro Tumori Reggiano

Susanna Busco
Registro Tumori della provincia di Latina

Carlotta Buzzoni
Registro Tumori Toscano

Emanuele Crocetti
Registro Tumori della Romagna

Luigino Dal Maso
Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia

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

1 Dati generali

Cos'è il cancro?

La teoria prevalente, formulata alla metà del secolo scorso, interpreta il cancro come un *insieme di circa 200 malattie*, caratterizzate da un'abnorme crescita cellulare, svincolata dai normali meccanismi di controllo dell'organismo. Il processo di trasformazione di una cellula normale in cellula neoplastica avviene attraverso varie tappe, con accumulo di anomalie genetiche, funzionali e morfologiche. L'assetto molecolare dei tumori, nelle sue costanti variazioni, rappresenta il terreno di ricerca in cui si ripongono le maggiori speranze per le future ricadute cliniche.

La proliferazione (divisione cellulare) è un processo fisiologico che ha luogo in quasi tutti i tessuti e in innumerevoli circostanze: normalmente esiste un equilibrio tra proliferazione e morte cellulare programmata (apoptosi). Le mutazioni nel DNA che conducono al cancro portano alla distruzione di questi processi ordinati: questo dà luogo a una divisione cellulare incontrollata e alla formazione del tumore.

L'evento *cancro* richiede più di una mutazione a carico di diverse classi di geni. La perdita del controllo della proliferazione ha luogo solo in seguito a mutazioni nei geni che controllano la divisione cellulare, la morte cellulare e i processi di riparazione del DNA. Il nostro organismo è in grado, attraverso processi di riparazione e attivazione del sistema immunitario, di contrastare i processi di trasformazione ma, quando questa capacità viene meno, la cellula si trasforma, attraverso varie tappe, in *cellula tumorale*. Sono necessarie quindi sia l'attivazione dei geni che promuovono la crescita (*oncogeni*) sia l'inattivazione dei geni che inibiscono la crescita (*oncosoppressori*).^{Figura 1}

La *cancerogenesi* è un processo lungo e complesso: raramente una singola alterazione genetica è sufficiente per lo sviluppo del tumore. In genere un agente cancerogeno agisce sul DNA cellulare e provoca un processo di *Iniziazione* (rapido e irreversibile), seguito da una fase di *Promozione* della crescita neoplastica (lenta e irreversibile). Altri fattori devono intervenire per favorire la *Progressione* della malattia: nella maggior parte dei casi questi processi richiedono diversi anni.

Altri meccanismi sono essenziali per la crescita tumorale; uno è rappresentato dal cosiddetto *microambiente*, cioè tutto ciò che ruota attorno al tumore: cellule favorenti, fattori di crescita, ma anche cellule che fagocitano o uccidono la cellula tumorale.

Ma un altro meccanismo è necessario alla progressione della malattia: il tumore potrebbe rimanere dormiente per molti anni finché non *si accende* una lampadina. È il

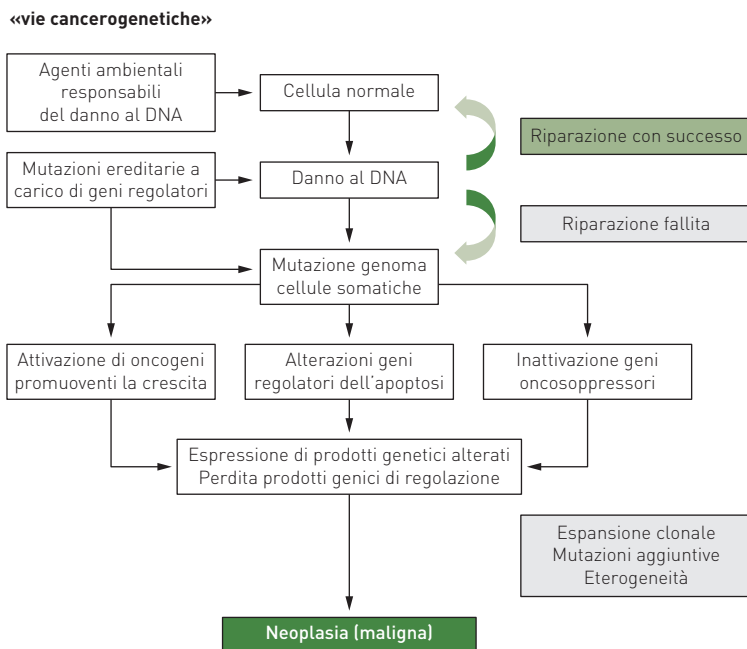


FIGURA 1. Le vie della cancerogenesi.

cosiddetto *switch angiogenico*, cioè la capacità del tumore di costruire i propri vasi sanguigni tali da permettergli di crescere indisturbato.

Quali sono i fattori di rischio dei tumori?

Le cause note delle alterazioni del DNA nella genesi del cancro sono di vari ordini: si ipotizzano cause di tipo ambientale, genetiche, infettive, legate agli stili di vita e *fattori casuali*.

La quota di tumori attribuibili ai vari fattori di rischio è riportata nella Tabella 1: negli USA il fumo di tabacco da solo è responsabile del 33% delle neoplasie; un altro 33% è legato ai cosiddetti *stili di vita* (dieta, sovrappeso, abuso di alcool e inattività fisica).

I fattori occupazionali sono responsabili del 5% delle neoplasie; le infezioni causano circa l'8% dei tumori (*Papilloma virus 16-18* più frequenti per cervice uterina, *Epstein-Barr* per lesioni linfoproliferative e del cavo orale, *Herpes-Homini 8* per sarcoma di Kaposi e linfomi, *Helicobacter pylori* per stomaco e linfoma MALT, *Epatite B e C* per carcinoma epato-cellulare). Vi sono inoltre le infezioni parassitarie: *Trematodi* (colangiocarcinoma) e *Schistosoma* (vescica). Le radiazioni ionizzanti e l'esposizione ai raggi UVA sono responsabili del 2% dei tumori e l'inquinamento ambientale contribuisce per un altro 2%.

L'*ereditarietà* ha un peso molto basso nella genesi tumorale: meno del 2% della popolazione è portatore di mutazioni con sindromi ereditarie di rischio neoplastico. Noti

Fattore di rischio	Quota di tumori attribuibili a vari fattori di rischio	
	USA, 2012*	Regno Unito, 2010**
	%	%
Tabacco	33	19
Dieta	5	19
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, 2013.

** Parkin DM. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in UK in 2010. Br J Cancer, 2011.

sono i geni BRCA 1 e 2 che aumentano il rischio di cancro alla mammella ed all'ovaio, PALB 2 (*partner and localisation of BRCA 2*) e MSH2 e MLH1 per i tumori del colon-retto non poliposici (HNPCC).

L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha pubblicato l'elenco delle sostanze cancerogene per l'uomo distinguendo quelle con *sufficiente evidenza* e quelle con *limitata evidenza*. Per "sostanze cancerogene con sufficiente evidenza negli umani", si intende che una relazione causale è stata stabilita e che bias e fattori confondenti possono essere esclusi con una ragionevole probabilità; per "sostanze cancerogene con limitata evidenza negli umani", si intende che una relazione causale è possibile ma che bias e fattori confondenti non possono essere esclusi. Una sintesi dei principali agenti cancerogeni è riportata nella Tabella 2. Nella Tabella 3 è invece riportata la classificazione degli agenti in base al rischio cancerogeno adottata dalla IARC.

La lista dei fattori di rischio chiamati in causa nell'etiologia dei tumori è molto ampia ed in continua evoluzione: non è facile determinare un singolo fattore di rischio associato ad una sola sede tumorale, perché la malattia neoplastica è per definizione a "genesi multifattoriale". Esiste quindi un concorso di fattori di rischio che si sommano e si moltiplicano nel determinare la malattia. A questi vanno aggiunte le capacità di reazione dell'ospite, intese sia come meccanismi di difesa immunitaria sia come processi di riparazione dei danni sul DNA.

	Sufficiente evidenza negli umani	Limitata evidenza negli umani
Agenti chimici e composti		
Formaldeide	Leucemia, nasofaringe	Cavità nasali e seni paranasali
Benzene	Leucemia	
Agenti occupazionali		
Alluminio	Polmone, vie urinarie	
Alcool isopropilico	Cavità nasali e seni paranasali	
Metalli		
Cromo	Polmone	Cavità nasali e seni paranasali
Nichel	Polmone, cavità nasali e seni paranasali	
Polveri e fibre		
Asbesto	Laringe, polmone, mesotelioma, ovaio	Colon-retto, faringe, stomaco
Polveri di cuoio, polveri di legno	Cavità nasali e seni paranasali	
Radiazioni		
Radio 222	Polmone	Leucemia
Radio 226 e radio 228	Osso, processo mastoide, seni paranasali	
Agenti biologici		
Virus Epstein-Barr	Linfomi, nasofaringe	Carcinoma linfoepiteliale, stomaco
Virus epatite B, C	Carcinoma epatocellulare	Colangiocarcinoma
Papilloma virus 31, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59	Cervice	
Helicobacter pylori	Linfoma, stomaco	
Abitudini personali		
Alcool	Mammella, colon-retto, laringe, fegato, esofago, cavità orale, faringe	Pancreas
Fumo di tabacco	Leucemia mieloide, cervice, colon-retto, rene, laringe, fegato, polmone, cavità nasali e seni paranasali, esofago, cavo orale, ovaio, pancreas, faringe, stomaco, uretere, vescica; in figli di fumatori: epatoblastoma	Mammella; in figli di fumatori: leucemia
Farmaci		
Ciclosporine	Linfomi non-Hodgkin, cute, altre sedi	
Estrogeni in menopausa	Endometrio, ovaio	Mammella
Contraccettivi con estrogeni e progesterone	Mammella, cervice, fegato	
Estrogeni e progesterone in menopausa	Mammella, endometrio	

TABELLA 2. Agenti cancerogeni per l'uomo e relativi tumori associati. IARC, 2011 (modificata da: Coglianò VJ, Baan R, Straif K, et al. Preventable exposures associated with human cancers. J Natl Cancer Inst 2011; 103 (24): 1827-39. doi: 10.1093/jnci/djr483. Epub 2011 Dec 12).

Group 1	Carcinogenic to humans	118 agents
Group 2A	Probably carcinogenic to humans	80
Group 2B	Possibly carcinogenic to humans	289
Group 3	Not classifiable as to its carcinogenicity to humans	502
Group 4	Probably not carcinogenic to humans	1

TABELLA 3. Classificazione degli agenti considerati nelle monografie IARC in base al rischio cancerogeno per l'uomo.

Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?

Il rischio cumulativo indica la probabilità teorica che un individuo riceva una diagnosi di tumore nel corso della sua vita. Per convenzione viene considerato l'intervallo di tempo che va dalla nascita agli 84 anni.

La misura del rischio cumulativo viene espressa come *numero di persone* che sarebbe necessario seguire nel corso della loro vita, in assenza di decessi, affinché una di queste abbia una diagnosi di tumore. Nella Tabella 4 il rischio cumulativo è espresso per le principali sedi tumorali e per tutti i tumori: una donna su tre e un uomo su due hanno la probabilità di sviluppare un qualunque tumore nel corso della propria vita.

Rispetto alla sede, tanto più il tumore è frequente, tanto minori saranno le persone da seguire per riscontrarne una con diagnosi di tumore. Poiché prostata e mammella rappresentano le sedi più frequenti rispettivamente nei maschi e nelle femmine, la probabilità di ammalarsi sarà pari a uno su 8. Per il tumore del polmone, molto più frequente nel sesso maschile, la probabilità sarà pari a un uomo su 10 e una donna su 37, per il colon-retto la probabilità sarà pari a un uomo su 11 e una donna su 18. Nel caso di tumori meno frequenti, sarà necessario seguire una popolazione molto numerosa per osservare almeno un caso: ad esempio, nel sarcoma di Kaposi, la probabilità di avere un tumore sarà pari a uno su 468 negli uomini e una su 1.710 nelle donne.

Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2016?

Si stima che nel 2016, in Italia, verranno diagnosticati poco più di 365.000 nuovi casi di tumore maligno di cui circa 190.000 (54%) negli uomini e 175.000 (46%), nelle donne.^{Tabella 5}

Complessivamente in Italia ogni giorno circa 1.000 persone ricevono una nuova diagnosi di tumore maligno-infiltrante. La Tabella 5 riporta per la prima volta le stime nazionali prodotte partendo dai dati osservati nei Registri Tumori italiani, sulla base dei livelli di incidenza regionali e dei trend area geografica specifici.

Escludendo i tumori della cute (non melanomi), negli uomini prevale il tumore della prostata che rappresenta il 19% di tutti i tumori diagnosticati; seguono il tumore del polmone (15%), il tumore del colon-retto (13%), della vescica (11%) e dello stomaco (4%). Tra le donne il tumore della mammella rappresenta il 30% delle neoplasie, seguito dai tumori del colon-retto (13%), del polmone (6%), della tiroide (5%) e del corpo dell'utero (5%).^{Tabella 6}

Sede	N. di soggetti	
	Maschi	Femmine
Vie aero-digestive superiori*	40	182
Esofago	183	710
Stomaco	32	65
Colon-retto	11	18
Colon	16	25
Retto	35	63
Fegato	33	88
Colecisti e vie biliari	132	144
Pancreas	49	65
Polmone	10	37
Osso	817	1184
Cute (melanomi)	66	84
Mesotelioma	234	785
Sarcoma di Kaposi	468	1710
Tessuti molli	283	444
Mammella	620	8
Utero (cervice)		162
Utero (corpo)		47
Ovaio		74
Prostata	8	
Testicolo	191	
Rene, vie urinarie**	40	91
Parenchima	48	105
Pelvi e vie urinarie	228	681
Vescica***	14	78
Sistema nervoso centrale	99	142
Tiroide	131	49
Linfoma di Hodgkin	288	352
Linfoma non-Hodgkin	44	62
Mieloma	101	145
Leucemie	60	102
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	2	3

TABELLA 4. 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 2008-2012.

*Comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe.

**Comprende rene, pelvi e uretere.

***Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

Sede	N. di soggetti	
	Maschi	Femmine
Vie aero-digestive superiori*	7.100	2.200
Esofago	1.500	600
Stomaco	7.400	5.300
Colon-retto	29.500	22.900
Colon	20.700	16.400
Retto	8.800	6.500
Fegato	8.800	4.000
Colecisti e vie biliari	2.300	2.400
Pancreas	6.500	7.000
Polmone	27.800	13.500
Osso	400	300
Cute (melanomi)	7.200	6.600
Mesotelioma	1.500	400
Sarcoma di Kaposi	700	200
Tessuti molli	1.200	900
Mammella	500	50.200
Utero cervice	0	2.200
Utero corpo	0	8.200
Ovaio	0	5.200
Prostata	34.400	0
Testicolo	2.500	0
Rene, vie urinarie**	8.900	4.500
Parenchima	7.500	3.900
Pelvi e vie urinarie	1.400	600
Vescica***	21.400	5.200
Sistema nervoso centrale	3.300	2.700
Tiroide	4.300	11.000
Linfoma di Hodgkin	1.200	1000
Linfoma non-Hodgkin	8200	6.100
Mieloma	3.000	2.700
Leucemie	5.200	3.900
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	189.600	176.200

TABELLA 5. Numero di nuovi casi tumorali, totale e per alcune delle principali sedi, stimati per il 2016 (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 sia non infiltranti.

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (19%)	Mammella (30%)	Mammella (14%)
2°	Polmone (15%)	Colon-retto (13%)	Colon retto (13%)
3°	Colon-retto (13%)	Polmone (6%)	Polmone (11%)
4°	Vescica* (11%)	Tiroide (5%)	Prostata (10%)
5°	Stomaco (4%)	Utero corpo (5%)	Vescica (7%)

TABELLA 6. Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Pool AIRTUM 2008-2012.

*Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

L'incidenza è influenzata, oltre che dal genere, anche dall'età:^{Tabella 7} nei maschi giovani, il tumore più frequente è rappresentato dal cancro del testicolo, praticamente raro negli anziani; a seguire melanomi, LNH, tumori del colon-retto e della tiroide. Nella classe 50-69 anni e negli ultrasessantenni il tumore più frequente è quello della prostata, seguono polmone, colon-retto e vescica. Nella classe 50-69 anni al 5° posto compaiono i tumori della vie aero-digestive superiori mentre il tumore dello stomaco è appannaggio delle persone molto anziane. Nelle femmine invece il cancro della mammella rappresenta la neoplasia più frequente in tutte le classi di età, sebbene con percentuali diverse (41% nelle giovani vs 21% nelle molto anziane). Nelle donne giovani a seguire compaiono i tumori della tiroide, melanomi, colon-retto e cervice uterina. Nella classe intermedia seguono i tumori di colon-retto, corpo dell'utero, polmone e tiroide, mentre nelle anziane seguono i tumori di colon-retto, polmone, stomaco e pancreas.

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
1°	Testicolo (12%)	Prostata (22%)	Prostata (20%)	Mammella (41%)	Mammella (35%)	Mammella (21%)
2°	Cute (melanomi) (9%)	Polmone (15%)	Polmone (17%)	Tiroide (15%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (17%)
3°	Linfoma non-Hodgkin (8%)	Colon-retto (13%)	Colon-retto (14%)	Cute (melanomi) (7%)	Utero corpo (7%)	Polmone (7%)
4°	Colon-retto (8%)	Vescica* (10%)	Vescica* (12%)	Colon-retto (4%)	Polmone (7%)	Stomaco (5%)
5°	Tiroide (8%)	Vie aero-digestive superiori** (5%)	Stomaco (5%)	Utero cervice (4%)	Tiroide (5%)	Pancreas (5%)

TABELLA 7. 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 2008-2012.

*Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

**Comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe.

I tumori come causa di morte

I dati dell'Istituto nazionale di statistica (ISTAT) indicano per il 2013 (ultimo anno al momento disponibile) poco più di 176.000 decessi attribuibili a tumore, 1.000 in meno rispetto al 2012 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 (37%). Nel sesso maschile, tumori e malattie cardio-circolatorie causano approssimativamente lo stesso numero di decessi (34%) mentre nel sesso femminile il peso delle malattie cardio-circolatorie è più rilevante rispetto ai tumori (40% vs 25%). Nella Tabella 8 sono riportati i numeri di decessi per tumore registrati dall'ISTAT nel 2013 in Italia.

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.

Cause di morte	Maschi	Femmine	Totale
TUMORE	98.833	77.384	176.217
Tumori maligni	94.445	73.692	168.137
Tumori maligni di labbra, cavità orale e faringe	1.938	882	2.820
Tumori maligni dell'esofago	1.356	449	1.815
Tumori maligni dello stomaco	5.534	4.061	9.595
Tumori maligni del colon-retto e dell'ano	10.146	8.610	18.756
Tumori maligni del fegato e dei dotti biliari intraepatici	6.417	3.344	9.761
Tumori maligni del pancreas	5.482	5.719	11.201
Tumori maligni della laringe	1.392	156	1.548
Tumori maligni di trachea/bronchi/polmoni	24.599	8.884	33.483
Melanomi maligni della cute	1.111	837	1.948
Tumori maligni del seno	133	11.939	12.072
Tumori maligni della cervice uterina		437	437
Tumori maligni di altre parti dell'utero		2.515	2.515
Tumori maligni dell'ovaio		3.302	3.302
Tumori maligni della prostata	7.203		7.203
Tumori maligni del rene	2.120	1.302	3.422
Tumori maligni della vescica	4.374	1.227	5.601
Tumori maligni dell'encefalo e altro SNC	2.152	1.837	3.989
Tumori maligni della tiroide	215	339	554
Linfomi	2.714	2.324	5.038
Leucemie	3.393	2.690	6.086
Altri tumori maligni del tessuto linfatico/ematopoietico	1.798	1.754	3.552
Altri tumori maligni	12.365	11.084	23.449
Tumori non maligni (benigni o a comportamento incerto)	4.388	3.692	8.080

TABELLA 8. Numero di decessi per causa e per sesso osservati in Italia durante l'anno 2013. ISTAT 2013.

I dati riguardanti le aree coperte dai Registri Tumori indicano come prima causa di morte oncologica nella popolazione il tumore del polmone (19%), che risulta essere anche la prima causa di morte fra gli uomini (26%), mentre fra le donne è il tumore della mammella la causa più frequente (17%), seguiti dai tumori del colon-retto (10% tra gli uomini e 12% tra le donne) e dal tumore della prostata tra gli uomini (8%) e il tumore del polmone tra le donne (11%).^{Tabella 9}

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Polmone [26%]	Mammella [17%]	Polmone [19%]
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 9. Prime cinque cause di morte tumorali più frequenti e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool AIRTUM 2008-2012.

Il carcinoma del polmone risulta la prima causa di morte oncologica anche in tutte le fasce di età negli uomini,^{Tabella 10} rappresentando il 14% dei decessi tra i giovani (0-49 anni), il 30% tra gli adulti (50-69 anni) e il 26% tra gli ultrasessantenni. Anche il tumore della mammella rappresenta 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 21% tra le adulte (50-69 anni) e il 16% tra le donne in età superiore a 70 anni.

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 11} 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 diversa.

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
1°	Polmone [14%]	Polmone [30%]	Polmone [26%]	Mammella [29%]	Mammella [21%]	Mammella [16%]
2°	Sistema nervoso centrale [10%]	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°	Fegato [7%]	Stomaco [6%]	Stomaco [6%]	Sistema nervoso centrale [6%]	Ovaio [7%]	Stomaco [6%]

TABELLA 10. Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. Pool AIRTUM 2008-2012.

Sede	Maschi	Femmine
Vie aero-digestive superiori*	86	449
Esofago	198	870
Stomaco	45	95
Colon-retto	27	48
Colon	35	61
Retto	112	220
Fegato	39	99
Colecisti e vie biliari	180	188
Pancreas	53	71
Polmone	11	46
Osso	1.031	1.653
Cute (melanomi)	306	535
Mesotelioma	72	138
Sarcoma di Kaposi	86	167
Tessuti molli	579	922
Mammella	1.887	33
Utero (totale)		134
Ovaio		108
Prostata	39	
Testicolo	4.167	
Rene, vie urinarie	102	272
Parenchima	Non disponibile	Non disponibile
Pelvi e vie urinarie	Non disponibile	Non disponibile
Vescica	57	337
Sistema nervoso centrale	127	184
Tiroide	1.243	1.093
Linfoma di Hodgkin	1.213	2.106
Linfoma non-Hodgkin	108	170
Mieloma	184	254
Leucemie	80	49
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	3	6

TABELLA 11. 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 2008-2012.

*Comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe.

Invecchiamento e tumori

L'invecchiamento è un fattore determinante nello sviluppo del cancro e infatti l'incidenza aumenta in modo evidente con l'età, come rappresentato dalla Figura 2. Questa relazione è legata in parte al fatto che *con l'avanzare dell'età si accumulano nel nostro organismo i fattori cancerogeni* e dall'altra alla *diminuzione delle capacità di difesa* e dei meccanismi di riparazione del nostro organismo. L'effetto dell'invecchiamento nel corso del tempo fa sentire i suoi effetti soprattutto per quelle sedi tumorali che hanno picchi

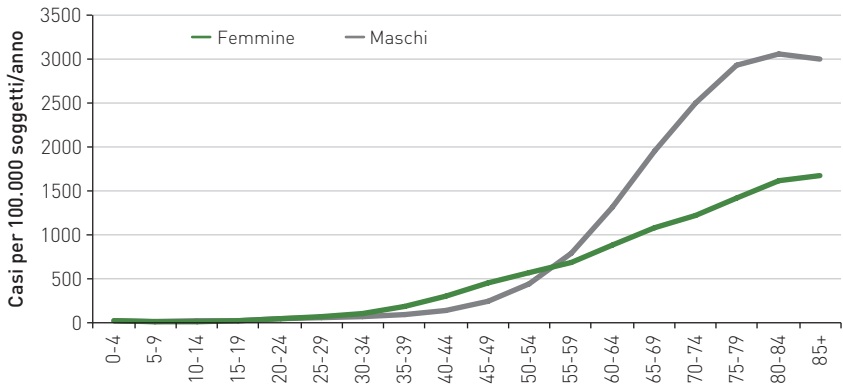


FIGURA 2. AIRTUM 2008-2012. Tassi età-specifici (x 100.000) per sesso. Tutti i tumori esclusi carcinomi della cute.

di incidenza nelle età più avanzate (ad esempio polmone e stomaco). Per i tumori che invece sono frequenti anche in età più giovanile, come la tiroide, l'invecchiamento della popolazione dovrebbe portare a una riduzione dei casi.

In età infantile (0-14 anni) si trova una quota molto limitata del totale dei tumori (meno dello 0,5% dei tumori). Nelle prime decadi 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.

È evidente che le modificazioni delle caratteristiche demografiche sono determinanti nell'influenzare il numero di tumori diagnosticati. In considerazione dell'aumentare dell'aspettativa di vita e dell'allungamento della vita media con incidenza costante, il numero complessivo delle nuove diagnosi tumorali tenderà ad aumentare nel tempo.

L'invecchiamento della popolazione fa sentire i suoi effetti anche sugli andamenti nel tempo delle neoplasie.

Confrontando infatti i *tassi grezzi* (numero di casi di tumore sulla popolazione) e i *tassi standardizzati* (numero di casi di tumore su una popolazione standard), si osserva il fenomeno riportato nella Figura 3.

Il tasso grezzo riporta la variazione realmente occorsa nell'intervallo di tempo nella struttura per età della popolazione (*quadrantini pieni*) mentre il tasso standardizzato assume artificialmente che la popolazione abbia conservato la stessa struttura per età che aveva nel 1999, ovvero che non sia invecchiata (*quadrantini vuoti*).

È evidente come, per il solo effetto dell'età, i tassi grezzi siano più elevati di quelli standardizzati. Questa differenza, presente nei due sessi, è determinata dall'invecchiamento e porta a un consistente incremento nel numero delle diagnosi nel 2011. Nell'intervallo di tempo considerato (13 anni) si è osservato un aumento del 4% del numero delle nuove diagnosi oncologiche annuali, ma questo aumento è nella sua totalità dovuto all'invecchiamento della popolazione. Considerando infatti il tasso standardizzato, si osserva addirittura una diminuzione di incidenza (-5%). Tra le donne si è osservato un incremento dell'8%, di cui il 5% è attribuibile all'invecchiamento della popolazione.

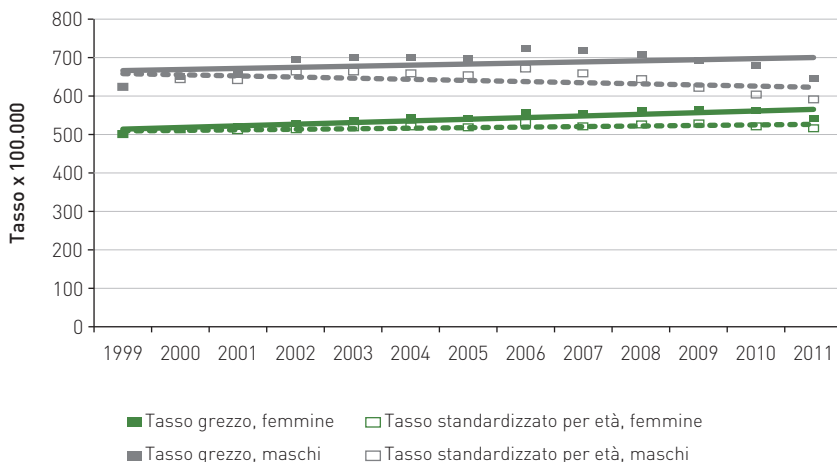


FIGURA 3. AIRTUM 1999-2011. Trend di incidenza per tutti i tumori (esclusi carcinomi della cute), tassi grezzi e standardizzati (popolazione AIRTUM 1999), maschi e femmine.

Scenari futuri

Se negli anni '50 la popolazione italiana era costituita prevalentemente da bambini e pochissimi anziani (tanto che si parlava di *piramide* per età), nel 2050 la previsione è di una popolazione costituita in gran parte da anziani e pochi bambini. Questo comporta un aumentato rischio di sviluppare un tumore, in una popolazione complessa, affetta da comorbilità. ^{Figura 4}

L'invecchiamento della popolazione, legato ad un allungamento della vita media, è ben spiegato nella Tabella 12, in cui sono riportati i dati ISTAT relativi all'attesa di vita alla nascita per gli uomini e le donne italiani dal 1975 al 2014 con indicato l'incremento medio annuo in termini di mesi da un periodo al periodo precedente.

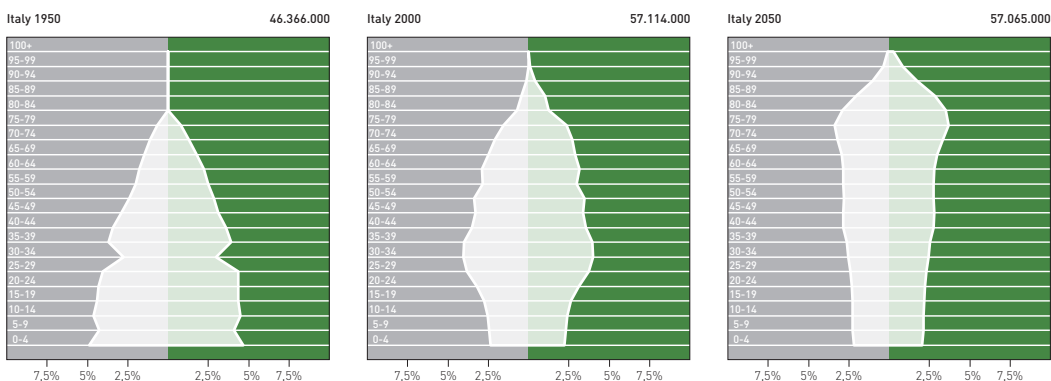


FIGURA 4. Struttura per età della popolazione italiana (<http://populationpyramid.net/it>).

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.

Attualmente l'aspettativa di anni di vita alla nascita è di 85,0 anni per le bambine e 80,3 per i bambini (Tabella 12).

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.

L'aspetto relativo al peso di soggetti di età avanzata nella popolazione è evidenziato anche dalla Tabella 13, che mostra quale sia la speranza di vita a diverse età: 65, 70, 75 e 80 anni, sia per gli uomini sia per le donne.

Queste speranze sono maggiori rispetto a quelle alla nascita perché sono relative a soggetti selezionati per il fatto di essere già sopravvissuti fino al compimento delle età indicate. Si può osservare come vi sia stato nel tempo un aumento della speranza di vita

	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
2014	80,3	3,0	85,0	2,1

TABELLA 12. 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.

	Maschi		Femmine	
	2002	2014	2002	2014
65 anni	16,9	18,9	20,8	22,3
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 13. Speranza di vita a diverse età, per maschi e femmine, nel 2002 e nel 2014 (www.demo.istat.it).

nel 2014 rispetto a 12 anni prima e come, anche per gli ottantenni, ci sia una prospettiva di vita di molti anni.

Visto che l'incidenza dei tumori è correlata all'invecchiamento della popolazione ed è diversa negli uomini e nelle donne, lo scenario che ci aspettiamo nei prossimi anni è riassunto nella Tabella 14.

Sede	0-49 anni		50-69 anni		70-84 anni	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Vie aero-digestive superiori*	629	1.852	85	415	86	390
Esofago	5.129	18.182	492	2.151	307	1.124
Stomaco	1.070	1.213	121	248	45	94
Colon-retto	381	374	35	53	17	29
Colon	624	575	51	76	24	39
Retto	981	1.076	103	171	57	108
Fegato	931	4.082	97	379	50	117
Colecisti e vie biliari	6.897	8.334	504	527	183	204
Pancreas	1.627	2.273	157	239	74	92
Polmone	569	739	31	94	14	64
Osso	1.725	2.598	3.390	4.879	2.858	3.922
Cute (melanomi)	322	236	179	241	153	281
Mesotelioma	14.286	28.572	667	2.532	370	1.184
Sarcoma di Kaposi	3.847	40.001	1.835	11.112	750	2.128
Tessuti molli	1.380	1.852	1.016	1.380	545	1.011
Mammella		42		18		21
Utero cervice		454		434		598
Utero corpo		676		91		114
Ovaio		499		176		171
Prostata	1.601		20		12	
Testicolo	220		2.041		4.879	
Rene, vie urinarie**	540	1.064	104	268	71	157
Parenchima	577	1.124	120	297	91	188
Pelvi e vie urinarie	11.112	18.182	820	2.899	313	953
Vescica***	491	1.588	44	235	20	124
Sistema nervoso centrale	567	761	271	430	216	292
Tiroide	367	108	312	124	584	329
Linfoma di Hodgkin	497	544	1.266	1.961	1.493	2.021
Linfoma non-Hodgkin	326	481	129	182	84	117
Mieloma	2.632	3.847	327	448	155	227
Leucemie	408	517	221	381	104	189
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	28	17	5	7	3	5

TABELLA 14. Numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita, 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 2008-2012.

*Comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe.

**Comprende rene, pelvi e uretere.

***Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

Negli uomini giovani (0-49 anni), c'è una elevata probabilità di sviluppare uno dei seguenti tumori: testicolo, melanoma, linfoma, tiroide e colon-retto. Nella fascia di età intermedia (50-69) la probabilità più elevata riguarda i tumori di: prostata, polmone, colon-retto, vescica e VADS. Negli anziani (70-84 anni) il rischio più elevato si osserva per tumori di: prostata, polmone, colon-retto, vescica e stomaco.

Nelle donne giovani invece (0-49 anni) è più elevata la probabilità di sviluppare un tumore in una delle seguenti sedi: mammella, tiroide, melanoma, colon-retto e cervice uterina. Nella fascia 50-69 anni, rimane sempre elevata la probabilità di sviluppare un tumore della mammella, ma al secondo posto sale drammaticamente il polmone e poi colon-retto, vescica e VADS. Nelle donne più anziane le sedi tumorali più probabili sono mammella, colon-retto, polmone, pancreas e stomaco.

2 Dati di prevalenza

Cos'è la prevalenza?

La prevalenza dei tumori indica il numero di persone viventi dopo una diagnosi di neoplasia. Il numero di queste persone dipende sia dalla frequenza della malattia (incidenza) sia dalla prognosi (sopravvivenza). Più alta è l'incidenza, legata anche all'invecchiamento della popolazione, più elevata sarà la prevalenza dei tumori. Inoltre, migliore è la sopravvivenza (quindi l'assistenza), più alto sarà il numero di persone viventi dopo una diagnosi tumorale.

In ambito oncologico, le stime di prevalenza, calcolate in un periodo e in una popolazione definita, forniscono la base per rispondere ad alcuni quesiti di particolare interesse quali: "Quanti sono gli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore?"; "Quanti pazienti oncologici guariranno dalla malattia?"; e quello più spesso formulato dai pazienti: "Quanti anni dovranno passare perché io possa ritenermi guarito/a?"; infine, "Quanti sono i pazienti già guariti dalla malattia?". Di seguito, viene riportata una sintesi delle risposte a tali domande che si basa sui dati presentati nel Rapporto AIRTUM 2014 e sulle proiezioni tratte da esso. Sono state utilizzate le informazioni raccolte su oltre 1,6 milioni di casi di tumore diagnosticati per tutte le età tra il 1976 e il 2009 e seguiti al follow-up fino a dicembre 2012. Le stime hanno incluso tutti i tumori maligni, esclusi quelli della pelle non-melanomatosi, e sono state calcolate per 50 tipi o raggruppamenti di tumore, oltre che per sesso, classe d'età, area di residenza e anni trascorsi dalla diagnosi.

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

Nel 2015, le persone vive in Italia dopo una diagnosi di tumore erano 3.037.127 (il 4,9% della popolazione italiana), il 46% maschi (1.382.386) e il 54% femmine (1.654.741). Oltre un terzo (35%) erano persone di 75 anni e oltre; ancor di più (39%) quelli tra 60 e 74 anni di età. ^{Figura 5}

Tra le donne italiane il tumore più frequentemente diagnosticato in passato era il carcinoma della mammella con 692.955 donne prevalenti nel 2015, ^{Figura 5} seguito dal tumore del colon-retto (201.617 prevalenti), della tiroide (124.850) e del corpo dell'utero (109.981). Tra gli uomini, quasi 400.000 (398.708) erano i prevalenti dopo una diagnosi di tumore della prostata; 225.459 i prevalenti dopo una diagnosi di tumore del colon-retto e 204.158 dopo diagnosi di tumore della vescica.

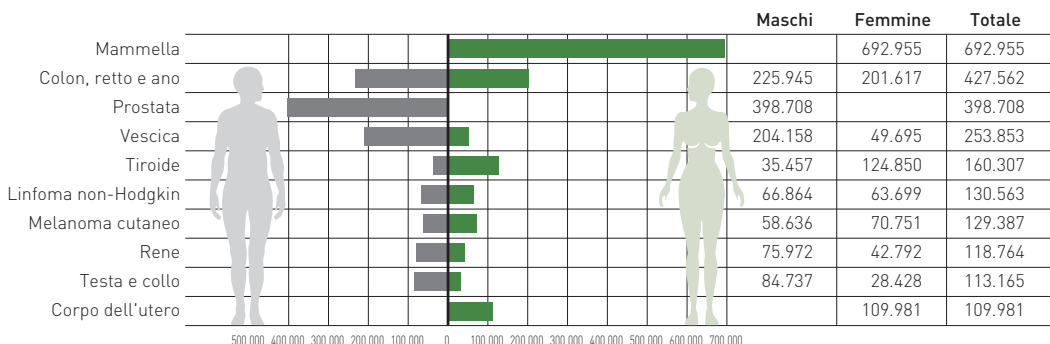


FIGURA 5. Numero di persone vive dopo una diagnosi di tumore, per sede e sesso. Italia, 2015.

Qual è la prevalenza oggi?

È ragionevole ipotizzare che gli andamenti lineari della prevalenza osservati negli ultimi 15 anni (DeMoor 2013, AIRTUM 2014), pari a circa il 3% l'anno, si mantengano nel breve periodo. Con questa assunzione, la proiezione al 2016 del numero di persone che vive in Italia dopo una diagnosi tumorale è di oltre 3,1 milioni (3.136.709), 1,4 milioni i maschi e 1,7 milioni le femmine. Poco più di mezzo milione di persone ha avuto una diagnosi di tumore da meno di 2 anni; oltre 600.000 tra 2 e 5 anni e quasi 2 milioni (quasi 2/3 del totale) da più di 5 anni.

È importante notare che il numero dei prevalenti è sensibilmente variato a seconda della neoplasia diagnosticata, come conseguenza degli andamenti disomogenei di incidenza e mortalità per molti tipi di tumore. Analizzando il quinquennio che va dal 2010 al 2015, è emerso un incremento di oltre il 5% l'anno nel numero di prevalenti con tumori della tiroide (6,6% l'anno) e della prostata (6,2%). Di converso, è stata stimata una diminuzione nel numero di prevalenti con tumori dello stomaco (-0,4% nei maschi, -1,0% nelle femmine) e dei tumori legati al fumo solo nei maschi (-0,8% per i pazienti con tumore della laringe e -0,4% in quelli con tumori del polmone). Un rilevante calo si osserva nel numero di donne vive dopo diagnosi di tumore della cervice uterina (-0,9% l'anno).

In termini di proporzioni, nel 2016, con le stesse assunzioni usate per le proiezioni dei numeri assoluti, si stima che il 5,0% (un italiano su venti) dell'intera popolazione italiana sia rappresentato da persone vive dopo una diagnosi di tumore (4,7% maschi e 5,3% 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 2015 il quarto gruppo più frequente, il terzo nelle donne, ^{Figura 5} rispetto al nono gruppo nel 2006. Gli uomini vivi dopo diagnosi di tumore della prostata erano nel 2015 il 29% (21% nel 2006 e 9% negli anni '90).

Quali sono le stime per le diverse Regioni italiane?

Nella Tabella 15 sono riportate le stime regionali delle persone con pregressa diagnosi di tumore, per le principali sedi. Tali stime vanno prese con cautela perché si riferiscono a dati che partono dalle casistiche dei Registri Tumori italiani che, in alcune aree come il Centro Italia, coprono appena il 12% del territorio.

	Tutti i tumori	Mammella	Colon-retto	Prostata	Vescica	Linfoma non-Hodgkin	Testa e collo	Corpo dell'utero	Polmone
ITALIA	3.036.741	692.955	427.562	398.708	253.853	130.563	113.165	109.981	87.641
Piemonte	274.103	64.700	38.237	40.637	22.614	11.572	10.739	9.426	8.123
Valle D'Aosta	7.504	1.768	1.032	1.095	606	322	292	255	221
Lombardia	564.723	134.187	77.051	80.737	45.117	24.290	21.816	19.361	16.474
Liguria	107.962	25.913	15.375	16.042	9.038	4.482	4.223	3.811	3.210
Trentino Alto Adige	56.259	13.315	7.680	8.196	4.228	2.512	2.014	1.874	1.511
Veneto	280.871	66.863	38.756	41.231	21.316	12.451	10.074	9.499	7.601
Friuli Venezia Giulia	77.186	18.494	10.894	11.578	5.991	3.368	2.785	2.687	2.125
Emilia Romagna	269.199	63.539	37.925	40.671	21.132	11.780	9.756	9.121	7.422
Toscana	190.562	41.567	31.644	24.080	12.951	8.093	5.629	7.400	5.913
Umbria	45.632	9.923	7.581	5.775	3.108	1.937	1.350	1.764	1.414
Marche	77.722	16.751	12.906	9.892	5.324	3.316	2.307	2.970	2.409
Lazio	265.401	58.940	42.512	31.707	17.193	11.454	7.630	10.233	8.083
Abruzzo	58.022	12.486	7.695	6.423	6.240	2.432	2.487	2.252	1.670
Molise	13.962	3.000	1.874	1.570	1.522	581	602	544	405
Campania	212.211	46.133	26.811	21.493	21.315	9.222	8.794	8.116	5.853
Puglia	162.526	35.090	21.085	17.386	16.971	6.914	6.864	6.293	4.607
Basilicata	24.443	5.207	3.241	2.743	2.655	1.025	1.054	935	707
Calabria	80.292	17.111	10.483	8.805	8.541	3.404	3.429	3.054	2.301
Sicilia	197.812	42.773	25.583	21.072	20.603	8.416	8.319	7.647	5.578
Sardegna	70.349	15.197	9.196	7.574	7.389	2.992	3.001	2.740	2.015

TABELLA 15. Numero di persone che vivevano nel 2015 dopo una diagnosi di tumore nelle Regioni italiane per alcuni dei tipi di tumore più frequenti.

(Stime regionali ottenute dalle stime per macro-area eccetto per le Regioni interamente coperte da registrazione dei tumori.)

Quanti sono i pazienti guariti?

Per le stime degli indicatori di guarigione dopo diagnosi di tumore sono stati utilizzati modelli statistici adatti a misurare: a) la proporzione di *pazienti che guariranno*, cioè quelli che 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%; raggiunta questa soglia, i tassi di mortalità nei pazienti neoplastici diventano sovrapponibili a quelli della popolazione generale; c) la proporzione di pazienti *già guariti*, 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 vive con pregressa diagnosi di tumore dopo 5 e 10 anni dalla diagnosi. Inoltre, sono mostrati il numero di casi prevalenti che possono essere definiti *già guariti* e, per le persone con diagnosi nella classe di età 60-74 anni, la *frazione di guarigione* e il *tempo per la guarigione* nei due sessi.

Le persone con una diagnosi di tumore da oltre 5 anni 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%

Tipo di tumore*	Prevalenza completa	Tempo dalla diagnosi (anni)				Persone che guariranno		Tempo per la guarigione (anni)		Già guariti**	
		>5		>10		60-74 anni***		60-74 anni***		(tutte le età)	
	N.	N.	%	N.	%	M	F	M	F	N.	%
Tutti i tipi	2.587.347	1.543.531	60%	918.439	35%	25%	37%	-	-	704.648	27%
Mammella	581.373	381.517	66%	230.254	40%	-	52%	-	20	90.331	16%
Colon-retto	353.965	197.223	56%	112.479	32%	43%	47%	9	8	130.265	37%
Prostata	295.624	135.366	46%	40.126	14%	42%	-	>20	-	320	0%
Vescica	233.853	142.831	61%	81.783	35%	28%	28%	>20	>20	4.053	2%
Tiroide	116.485	70.055	60%	38.049	33%	50%	74%	9	5	89.087	76%
Testa e collo	111.520	74.587	67%	50.219	45%	30%	32%	18	17	26.095	23%
Linfomi non-Hodgkin	106.168	64.260	61%	38.603	36%	18%	14%	>20	>20	1.807	2%
Corpo dell'utero	102.088	71.143	70%	48.307	47%	-	62%	-	9	53.873	53%
Melanoma cutaneo	100.910	63.903	63%	38.770	38%	54%	66%	10	10	44.796	44%

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

*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.

***Le stime variano con la classe di età alla diagnosi del tumore (AIRTUM 2014), >20 significa che l'eccesso di mortalità si osserva per oltre 20 anni.

della popolazione italiana). Erano 918.439 (il 35% del totale) i pazienti la cui diagnosi risaliva a oltre 10 anni (1,6% della popolazione italiana). In particolare, circa due terzi delle donne prevalenti dopo un tumore della mammella sono stati diagnosticati 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.

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, frequentemente diagnosticati sotto i 60 anni di età; 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, quasi tutti diagnosticati in età pediatrica.

Va invece notato 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 quelle già guarite 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 linfomi non-Hodgkin.

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) (AIRTUM 2014).

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). In particolare, il *tempo per la guarigione* è stato raggiunto in meno di 5 anni dai pazienti sotto i 60 anni, sia maschi sia 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 indicano un costante aumento del numero degli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore, circa il 3% l'anno. Il numero di prevalenti, che era di 2 milioni e 244 mila nel 2006, è aumentato sino a oltre tre milioni nel 2016 e uno su quattro può considerarsi guarito, perché è tornato ad avere la stessa aspettativa di vita della popolazione generale.^{Figura 6}

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 a un ampio numero di pazienti seguiti nel tempo. Va tenuto presente che la definizione di guarigione dopo i tumori, basata sulla sopravvivenza relativa condizionata a 5 anni >95%, rimane arbitraria, anche se è la stessa utilizzata da diversi studi internazionali (Smastuen 2008, Francisci 2009, Janssen-Heijnen 2010, Baade 2011, Dal Maso 2014, Capocaccia 2015).

Queste stime, inoltre, sono esclusivamente *quantitative* e valutano quando il rischio di morte dovuto al tumore diventa trascurabile, senza esaminare indicatori altrettanto importanti quali la qualità della vita (Annunziata 2015), la presenza di eventuali disabilità successive alla malattia o di recidive (Baili 2013, McCabe 2013) e non consentono direttamente una valutazione economica dei percorsi di cura (Francisci 2013).

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 già tornata ad avere la stessa aspettativa di vita della popolazione generale, cioè di chi non ha mai avuto una diagnosi di tumore. Questi risultati supportano l'urgenza di condurre studi sulla "scienza della riabilitazione" (Micheli 2014), in particolare sulla riabilitazione oncologica (Osservatorio 2015). La conferma che un pieno recupero è possibile ha importanti ricadute in molti aspetti della vita delle persone che hanno avuto una diagnosi di tumore e apre loro le porte alla possibilità di un completo reinserimento lavorativo e sociale.

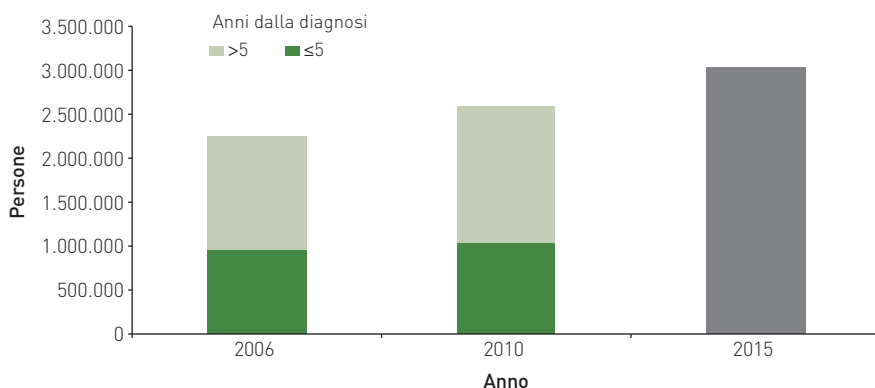


FIGURA 6. Numero di persone che vivevano dopo una diagnosi di tumore nel 2006 e nel 2010, e proiezioni per il 2015 in Italia per tempo dalla diagnosi, entrambi i sessi.

Bibliografia

- AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. 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, et al. Is long-term cancer survivors' quality of life comparable to that of the general population? An Italian study. *Support Care Cancer* 2015; 23: 2663-8.
- Baade PD, Youlten 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: 73-7. 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; 26: 1263-8.
- Dal Maso L, Guzzinati S, Buzzoni C, et al. Long-term survival and cure of cancer: a population-based estimation for 818,902 Italian patients and 26 cancer types. *Ann Oncol* 2014; 25: 2251-60.
- 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: 441-54.
- de Moor JS, Mariotto AB, Parry C, et al. Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22: 561-70.
- Francisci S, Capocaccia R, Grande E, et al. EURO CARE Working Group. The cure of cancer: a European perspective. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1067-79.
- 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: 2520-8.
- 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: 631-40.
- Micheli A. Dati di prevalenza e guarigione alla base di un'azione più efficace contro il cancro. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6): 349-51.
- 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>).
- 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 è il principale outcome in campo oncologico e permette, attraverso la misura del tempo dalla diagnosi, di valutare l'efficacia del sistema sanitario nel suo complesso nei confronti della patologia tumorale.

La sopravvivenza, infatti, è condizionata da due aspetti: la fase nella quale viene diagnosticata la malattia e l'efficacia delle terapie intraprese. Sulla sopravvivenza influiscono quindi sia gli interventi di prevenzione secondaria sia la disponibilità e l'accesso a terapie efficaci.

In questo capitolo si utilizzano alcuni risultati dello studio EUROCARE-5, uno studio collaborativo europeo al quale partecipano anche i Registri Tumori italiani, per confrontare la sopravvivenza per tumore nella popolazione adulta del nostro Paese rispetto alla media europea (De Angelis 2014 e 2015, Marcos-Gracera, Visser, Sant, Holleczeck, Gatta, Anderson, Lepage, Francisci, Trama).

Il tipo di sopravvivenza utilizzata per valutare la sopravvivenza oncologica è la cosiddetta *sopravvivenza netta*, ovvero la sopravvivenza non imputabile ad altre cause diverse dal cancro.

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 essere inferiore per il solo effetto della più rilevante quota di anziani. Pertanto il confronto della sopravvivenza tra Paesi si esegue considerando indicatori standardizzati, in altre parole al netto dell'effetto dell'età.

Sopravvivenza: confronto Italia vs Europa

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 nessuno dei tumori solidi o linfo-ematologici analizzati la sopravvivenza in Italia è risultata significativamente inferiore alla media europea. Al contrario, per molte sedi tumorali quali testa e collo, stomaco, fegato, colon, retto, laringe, polmone, melano-

noma cutaneo, mammella femminile, cervice uterina, prostata, vescica, rene e linfomi non-Hodgkin, i valori riguardanti l'Italia sono superiori alla media europea.

La media europea risente peraltro di una variabilità geografica notevole, 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.

Tumore	Europa	Italia	Italia vs Europa
Testa e collo	39,9 [39,4-40,4]	44,1 [43,0-45,3]	↑
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]	↑
Colecisti	16,6 [16,1-17,2]	16,8 [15,7-17,9]	=
Pancreas	6,9 [6,8-7,0]	7,2 [6,7-7,7]	=
Intestino tenue	47,9 [46,7-49,1]	49,0 [46,7-51,6]	=
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]	↑
Laringe	58,9 [58,2-59,6]	68,9 [67,7-70,2]	↑
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]	↑
Cervice uterina	62,4 [61,8-62,9]	67,5 [66,2-66,9]	↑
Corpo dell'utero	76,2 [75,8-76,6]	76,1 [75,1-76,9]	=
Ovaio	37,6 [37,1-38,0]	38,1 [37,2-39,1]	=
Vagina e vulva	56,6 [55,5-57,6]	59,3 [57,2-59,5]	=
Prostata	83,4 [83,1-83,6]	88,6 [88,1-89,0]	↑
Testicolo	88,6 [87,4-89,8]	90,2 [87,9-92,7]	=
Pene	68,4 [66,6-70,3]	72,3 [68,6-76,3]	=
Rene	60,6 [60,2-61,0]	67,1 [66,4-67,9]	↑
Vescica	68,6 [68,3-68,9]	78,0 [77,6-78,5]	↑
Cervello	20,3 [19,7-21,0]	22,3 [20,1-24,7]	=
Linfoma di Hodgkin	80,8 [80,2-81,5]	81,9 [80,2-81,2]	=
Linfoma non-Hodgkin	59,4 [59,0-59,7]	61,6 [61,0-62,3]	↑
Leucemia mieloide acuta	17,1 [16,6-17,7]	16,5 [15,4-17,6]	=
Leucemia mieloide cronica	52,9 [51,6-54,2]	53,0 [50,5-55,6]	=
Leucemia linfatica cronica	70,4 [67,0-71,0]	71,1 [69,8-72,4]	=

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).

Sopravvivenza: confronto Italia vs Nord Europa

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.

Tumore	Europa	Italia	Italia vs Europa
Testa e collo	46,5 [45,4-47,6]	44,1 [43,0-45,3]	↓
Laringe	61,7 [59,8-63,6]	68,9 [67,7-70,2]	↑
Esofago	10,6 [9,8-11,5]	11,7 [10,7-12,8]	=
Stomaco	21,9 [21,2-22,6]	32,4 [31,7-33,0]	↑
Fegato	8,1 [7,3-8,9]	16,1 [15,5-16,8]	↑
Colecisti	12,9 [11,9-14,1]	16,8 [15,7-17,9]	↑
Pancreas	4,8 [4,4-5,2]	7,2 [6,7-7,7]	↑
Intestino tenue	52,5 [50,5-54,6]	49,0 [46,7-51,6]	=
Colon	59,0 [58,5-59,5]	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	6,0 [4,8-7,5]	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]	=
Cervice uterina	67,1 [66,0-68,2]	67,5 [66,2-66,9]	=
Corpo dell'utero	76,2 [75,8-76,6]	76,1 [75,1-76,9]	=
Ovaio	41,1 [40,3-42,0]	38,1 [37,2-39,1]	↓
Vagina e vulva	59,5 [57,6-61,5]	59,3 [57,2-59,5]	=
Testicolo	92,8 [90,5-95,2]	90,2 [87,2-92,7]	=
Prostata	85,0 [84,6-85,3]	88,6 [88,1-89,0]	↑
Pene	75,3 [72,0-78,7]	72,3 [68,6-76,3]	=
Rene	55,8 [55,0-56,6]	67,1 [66,4-67,9]	↑
Vescica	73,0 [72,4-73,6]	78,0 [77,6-78,5]	↑
Cervello	24,3 [22,6-26,2]	22,3 [20,1-24,7]	=
Linfoma di Hodgkin	85,0 [83,8-88,2]	81,9 [80,2-81,2]	↓
Linfoma non-Hodgkin	63,3 [62,7-63,9]	61,6 [61,0-62,3]	↓
Leucemia mieloide acuta	17,9 [16,9-19,0]	16,5 [15,4-17,6]	=
Leucemia mieloide cronica	56,1 [53,3-59,1]	53,0 [50,5-55,6]	=
Leucemia linfatica cronica	74,5 [73,3-75,7]	71,1 [69,8-72,4]	↓

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).

I risultati di sopravvivenza italiani si mostrano in linea anche rispetto a quelli dei Paesi del Nord Europa, addirittura superiori per alcune sedi: laringe, stomaco, fegato, colecisti, pancreas, colon, polmone, prostata, rene e vescica. Sono sostanzialmente simili per i tumori di esofago, intestino tenue, retto, pleura, mammella femminile, cervice, corpo uterino, vagina e vulva, testicolo, pene, cervello, e leucemie mieloidi acute e croniche. Infine, sono inferiori, ma non oltre i 2-3 punti percentuali, per i tumori di testa e collo, il melanoma cutaneo, i tumori dell'ovaio, i linfomi e la leucemia linfatica cronica.

Sopravvivenza: confronto per età

La sopravvivenza per molti tumori presenta un trend decrescente al crescere dell'età.^{Tabella 19} Le cause possono essere molte, tra queste la presenza maggiore di altre patologie (comorbidità) che controindicano l'applicazione dei protocolli terapeutici più efficaci o che comunque, pur non controindicandoli, possono aumentare la sensibilità agli effetti collaterali delle terapie.

Tumore	Area	Classi di età				
		15-44	45-54	55-64	65-74	75+
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
Cervello	Europa	48,3	21,3	8,7	4,7	3,4
	Sud Europa	47,6	19,1	9,4	3,7	2,8
Linfomi 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 nel periodo 2000-2007).

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. Quest'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) sia per il tumore della prostata (solitamente ad insorgenza in età adulta-anziana). Nel tumore della prostata, probabilmente, un ruolo è giocato dalla sovradiagnosi 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 dell'Europa, ai quali 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.

Sopravvivenza: confronto per periodo

La sopravvivenza per tumore è molto migliorata nel corso del tempo. Nella Tabella 20 i dati di EUROCARE-5 relativi ai 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.

Le differenze hanno tendenzialmente un segno positivo, a indicare un progressivo aumento che, per qualche sede tumorale, non raggiunge la significatività statistica. Anche il segno negativo per il tumore del testicolo va contestualizzato nella fluttuazione fra valori di sopravvivenza molto elevati (89,9% nel 1999-2001 e 89,6% nel 2005-2007). Inoltre questo è il dato medio del Sud Europa, dove i dati italiani, nel periodo più recente, risultano i più elevati dell'area (90,2%). La crescita è stata particolarmente rilevante per la prostata (+8,5%) e presumibilmente 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, 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

Tumore	Europa	Nord Europa	Sud Europa (^Italia)
Fegato	+3	+2	+5^
Colecisti	+3	+2	+3^
Pancreas	+1	+2	+2^
Stomaco	+1,8	+0,3	+1,1
Intestino tenue	+8,1	+6,0	+12,1^
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
Cervice uterina	+4	+1,5	+5,0^
Ovaio	+0,3	+1,6	+0,3
Testicolo	+1,8	+0,6	-0,3
Prostata	+8,3	+11,1	+8,5
Pene	+1,2	+5,8	+0,6
Rene	+4,1	+6,8	+3,4
Cervello	+2,5	+6,4	n.a.
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.

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 fegato (+5) e del retto (+5,8), che del colon (+4,3) e della cervice uterina (+5,0) osservato, ma in misura minore, anche a livello europeo. Questo miglioramento è presumibilmente dovuto a un incremento della quota di pazienti che hanno ricevuto un trattamento più efficace, in termini sia 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 valutazione della sopravvivenza per un'ampia sede di tumori in Italia mostra come questa sia 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 informazioni incoraggianti rispetto all'efficacia globale del 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. *Epidemiol Prev* 2014; 38(6) Suppl.1.
- Anderson LA, Tavilla A, Brenner H, et al. and the EURO-CARE-5 Working Group. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2144-57.
- De Angelis R, Minicozzi P, Sant M, et al. and the EURO-CARE-5 Working Group. Survival variations by country and age for lymphoid and myeloid malignancies in Europe 2000-2007: results of EURO-CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2254-68.
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. and 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: 23-4.
- 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.
- Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, et al. and the EURO-CARE-5 Working Group. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1997-2007: results from the EURO-CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2242-53.
- Gatta G, Botta L, José Sanchez M, et al. and the EURO-CARE-5 Working Group. Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: the EURO-CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2130-43.
- Hennessy BT, Emer OH, Daly PA. Non-Hodgkin lymphoma: an update. *Lancet Oncology* 2004; 5: 341-53.
- Holleczer B, Rossi S, Domenic A, et al. and the EURO-CARE-5 Working Group. On-going improvement and persistent differences in the survival for patients with colon and rectum cancer across Europe 1999-2007: results from the EURO-CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2158-68.
- Lepage C, Capocaccia R, Hackl M, et al. and the EURO-CARE Working Group. Survival in patients with primary liver cancer, gallbladder and extrahepatic biliary tract cancer and pancreatic cancer in Europa 1999-2007: results of EURO-CARE-5. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2169-78.
- Marcos-Gracera R, Mallone S, Kiemeny LA, et al. and the EURO-CARE-5 Working Group. Urinary tract cancer survival in Europe 1999-2007: results of the population-based study EURO-CARE-5. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2217-30.
- Neppl-Huber C, Zappa M, Coebergh JW, et al. and EUNICE 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.
- Sant M, Chirlaque Lopez MD, Agresti R, et al. and the EURO-CARE Working Group. Survival of women with cancer of the breast and genital organs in Europe 1999-2007: results of the EURO-CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2191-205.
- Trama A, Foschi R, Larranaga N, et al. and the EURO-CARE-5 Working Group. Survival of male genital cancers (prostate, testis and penis) in Europe 1999-2007: results from the EURO-CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2206-16.
- Visser O, Ardanaz E, Botta L, et al. and the EURO-CARE-5 Working Group. Survival of adults with primary malignant brain tumours in Europe: results of the EURO-CARE-5 study. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2231-41.

4 Gli andamenti temporali

Gli andamenti temporali di incidenza e mortalità

Gli andamenti temporali di incidenza e mortalità delle neoplasie permettono di evidenziare eventuali priorità nella programmazione sanitaria, valutare gli effetti di interventi di prevenzione primaria e secondaria e introdurre o modificare procedure diagnostiche e terapeutiche. I dati relativi ai trend temporali sono calcolati al netto dell'invecchiamento della popolazione, sia per la mortalità sia per l'incidenza, e si riferiscono alla casistica dell'area di attività dei Registri Tumori italiani del periodo 1999-2011 proiettata fino al 2016.

L'interpretazione degli andamenti temporali deve tener conto di una molteplicità di fattori legati sia ai fattori di rischio, come per esempio modificazioni dell'abitudine al fumo in diminuzione tra gli uomini ed in aumento tra le donne, sia ai programmi di screening organizzati (mammella, cervice e colon-retto) sia alle campagne spontanee di prevenzione secondaria (come per il melanoma e la prostata).

In generale in Italia, nel periodo 2006-2016, si conferma una diminuzione di incidenza per tutti i tumori nel sesso maschile (-2,5% per anno), legata principalmente alla riduzione dei tumori del polmone e della prostata, ed un lieve calo anche per i tumori femminili (-0,7% per anno).^{Figura 7A-B} Anche la mortalità per tutti i tumori appare in calo sia negli uomini (-1,5% per anno) sia nelle donne (-0,7% per anno, seppur statisticamente significativo).

Variazioni di incidenza e di mortalità

Considerando le singole sedi tumorali, negli uomini appaiono in calo vie aero-digestive superiori (VADS), esofago, stomaco, colon-retto, fegato, polmone, prostata e vescica. Nelle donne invece sono in calo stomaco, colon-retto, vie biliari, cervice uterina e ovaio.^{Tabella 21}

Le tre sedi oggetto di screening mostrano un netto calo dell'incidenza per il colon-retto (-6,8% per anno negli uomini e -3,6% nelle donne) e per la cervice uterina (-2,2% per anno) e un lieve calo anche per la mammella (-0,1% per anno).

Negli uomini sono in aumento i tumori del pancreas, melanomi, testicolo e rene, nelle donne aumentano i tumori del polmone, melanoma, corpo dell'utero, rene e tiroide.

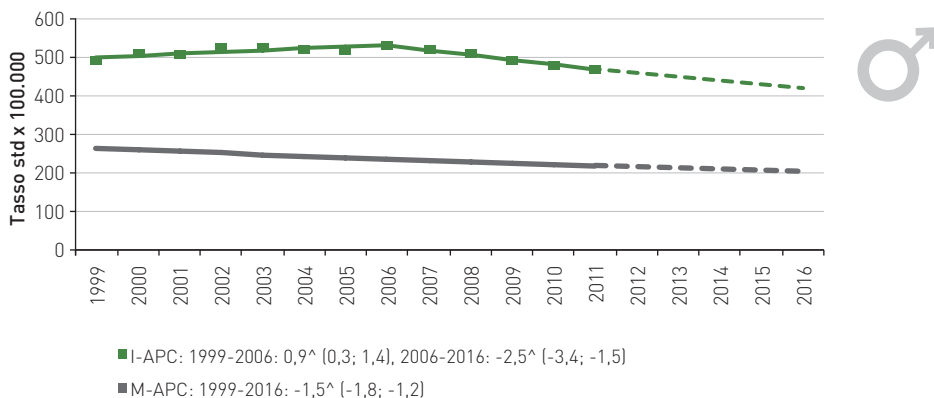


FIGURA 7A. Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

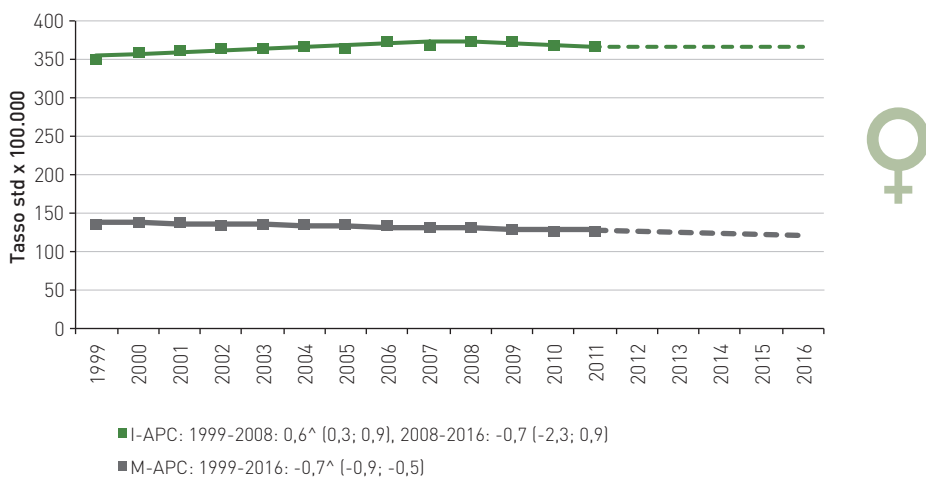


FIGURA 7B. Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Per quanto riguarda i tumori ematologici, appaiono stabili in entrambi i sessi.

Considerando le singole morfologie, nell'esofago negli uomini calano le forme squamose e aumentano gli adenocarcinomi, mentre nelle donne cala l'adenocarcinoma e aumentano le forme squamose.

Sede tumorale	INCIDENZA		MORTALITÀ	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Vie aero-digestive superiori*	↓	↔	↓	↔
Esofago	↓	↔	↓	↔
Stomaco	↓	↓	↓	↓
Colon-retto	↓	(↑)↓	↓	↓
Colon	(↑)↔	↔	↔	↔
Retto	(↑)↓	↔	↓	↓
Fegato	↓	↔	↔	↓
Vie biliari	↔	↓	↔	↓
Pancreas	↑	↔	↔	↑
Polmone	↓	↑	↓	↑
Melanoma	↑	↑	↓	↔
Mesotelioma	↔	↔		
Mammella femminile		↔		↓
Cervice uterina		↓		↓^
Corpo dell'utero		↑		↓^
Ovaio		↓		↔
Prostata	(↑↔)↓		↓	
Testicolo	↑		↔	
Rene e vie urinarie**	↑	↑	↔	↔
Vescica***	↓	↔	↓	↔
Tiroide	(↑)↔	↑	↔	↔
Linfoma di Hodgkin	↔	↔	↔	↔
Linfoma non-Hodgkin	↔	↔	↓	↓
Mieloma	↔	↔	↔	↔
Leucemie	↔	↔	↓	↔
Tutti i tumori esclusi epitelomi della cute	(↑)↓	(↑)↔	↓	↓

TABELLA 21. AIRTUM: trend tumorali 1999-2016 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 sia non infiltranti.

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

Per i tumori del polmone, negli uomini calano le forme squamose e aumentano gli adenocarcinomi, nelle donne aumentano lievemente gli squamosi e soprattutto gli adenocarcinomi (+7,1% per anno). Anche la mortalità per singole sedi appare in calo: negli uomini diminuisce la mortalità per VADS, esofago, stomaco, colon-retto, polmone, melanoma, prostata, vescica, LNH e leucemie; nelle donne la mortalità cala per stomaco, colon-retto, fegato, vie biliari, mammella, utero, LNH.

Gli andamenti temporali per le singole sedi sono riportati nelle Figure 8-30.

Tumore delle vie aero-digestive superiori

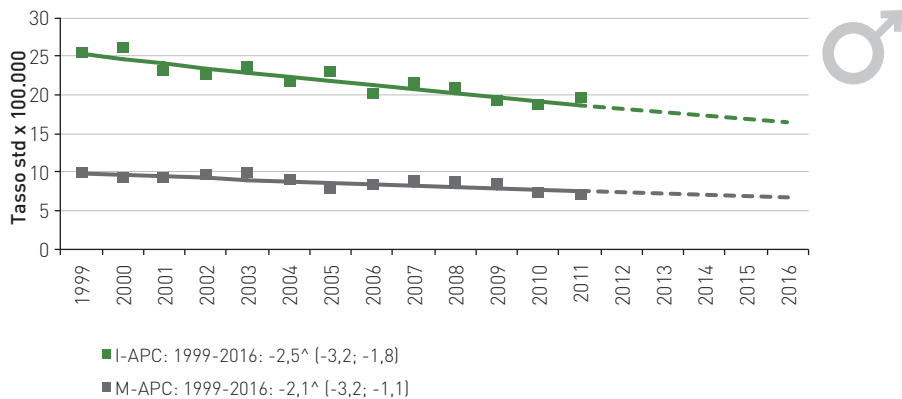


FIGURA 8A. Tumore delle vie aero-digestive superiori, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

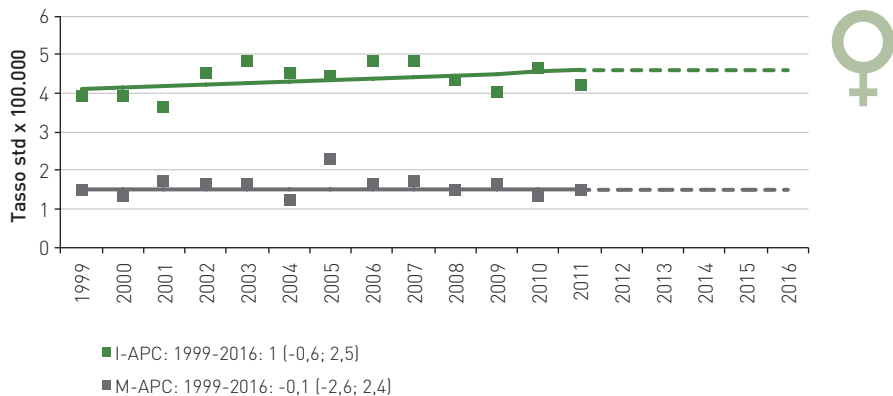


FIGURA 8B. Tumore delle vie aero-digestive superiori, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore dell'esofago

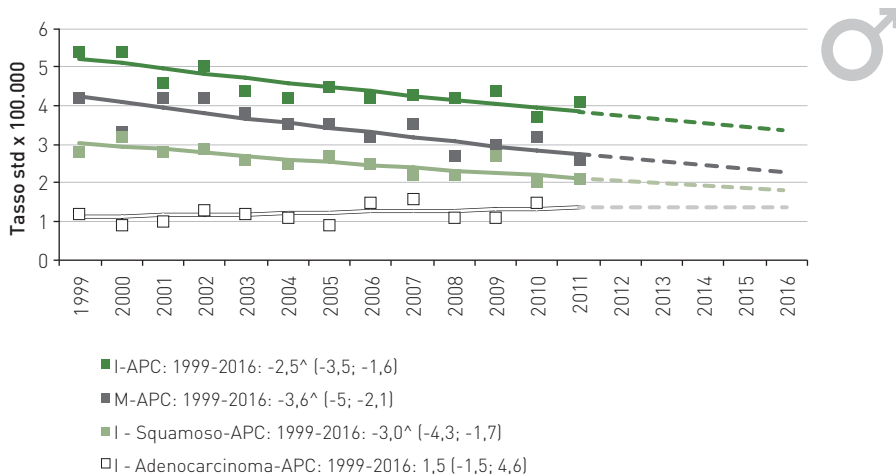


FIGURA 9A. Tumore dell'esofago, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità. Squamoso: ICD-O-3 = 8070-8079, Adenocarcinoma: ICD-O-3 = 8140-8149.

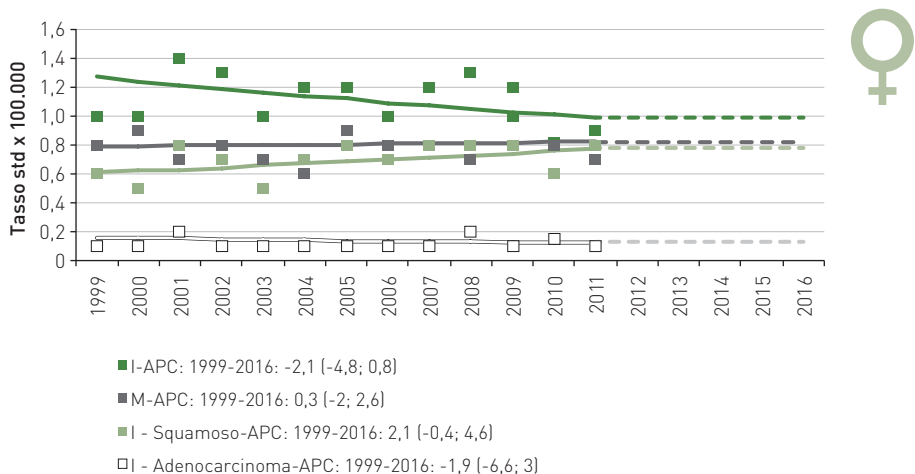


FIGURA 9B. Tumore dell'esofago, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità. Squamoso: ICD-O-3 = 8070-8079, Adenocarcinoma: ICD-O-3 = 8140-8149.

Tumore dello stomaco

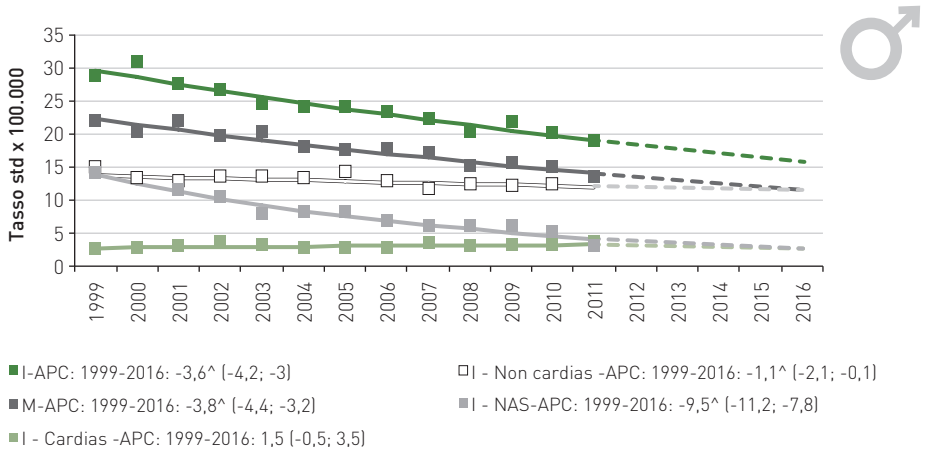


FIGURA 10A. Tumore dello stomaco, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità. Nell'anno 2011, i tumori del cardias rappresentano il 19% di tutti i tumori dello stomaco, i tumori di sede specificata diversa da cardias il 66% e i tumori con sede non specificata il 15%.

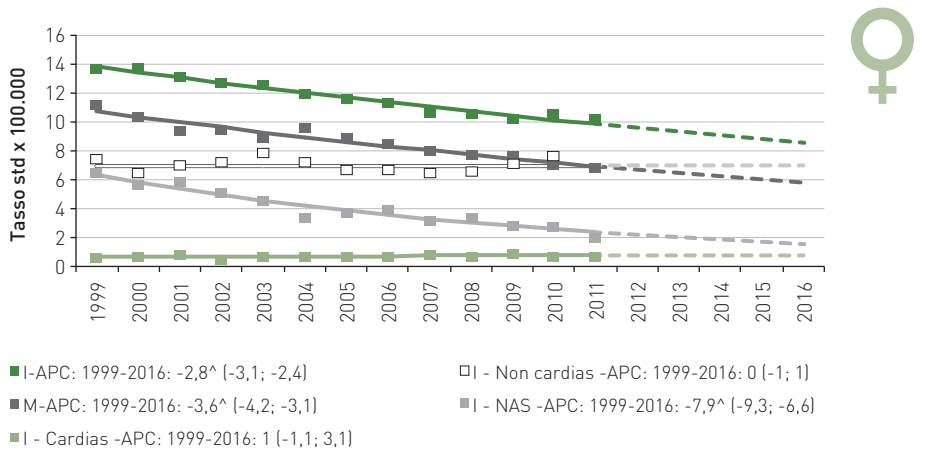


FIGURA 10B. Tumore dello stomaco, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità. Nell'anno 2011, i tumori del cardias rappresentano il 7% di tutti i tumori dello stomaco, i tumori di sede specificata diversa da cardias il 74% e i tumori con sede non specificata il 19%.

Tumore del colon-retto

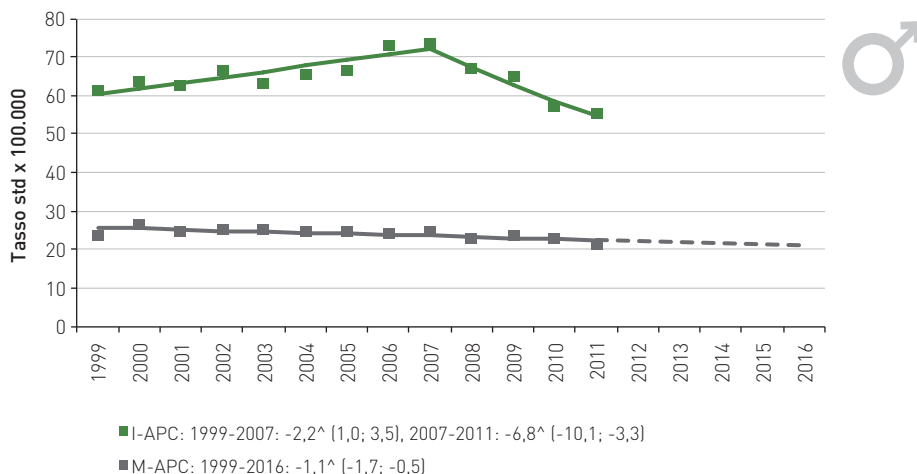


FIGURA 11A. Tumore del colon-retto, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità. Nota: proiezione del trend di incidenza non disponibile.

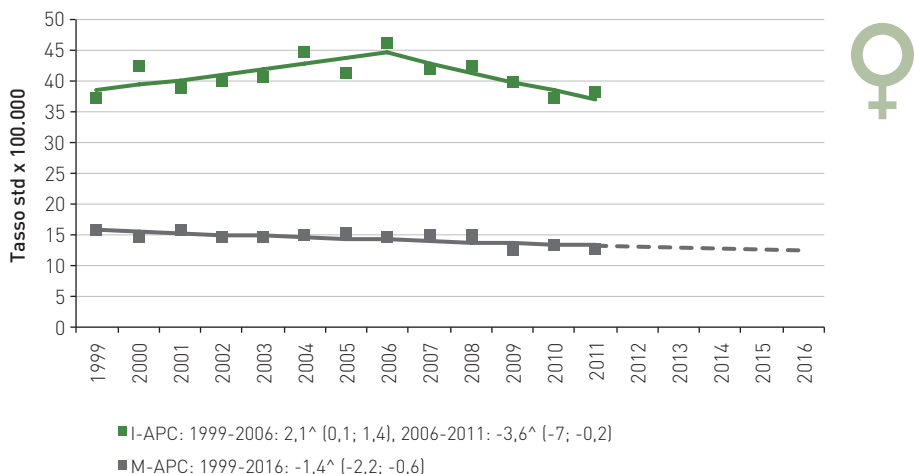


FIGURA 11B. Tumore del colon-retto, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità. Nota: proiezione del trend di incidenza non disponibile.

Tumore del colon

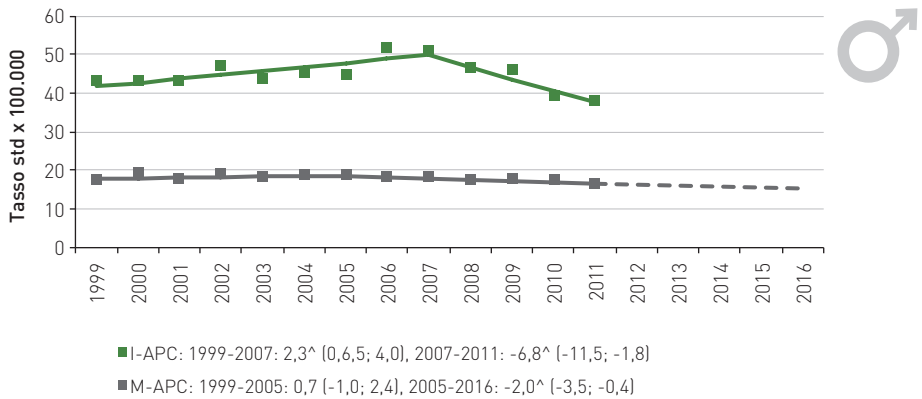


FIGURA 11C. Tumore del colon, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità. Nota: proiezione del trend di incidenza non disponibile.

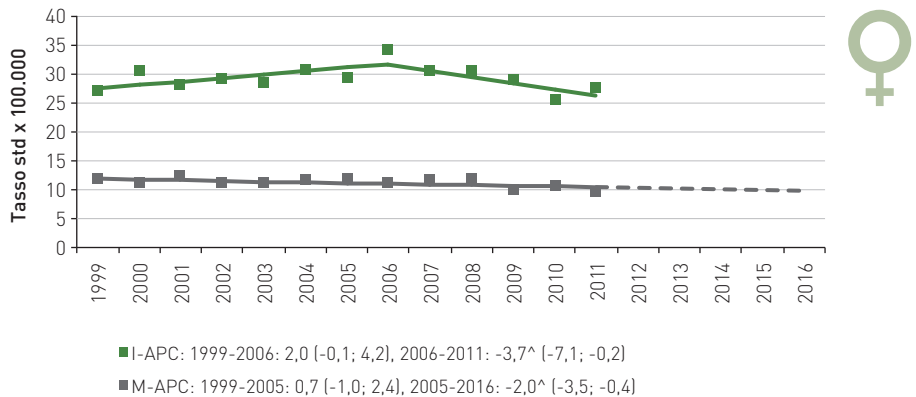


FIGURA 11D. Tumore del colon, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità. Nota: proiezione del trend di incidenza non disponibile.

Tumore del retto

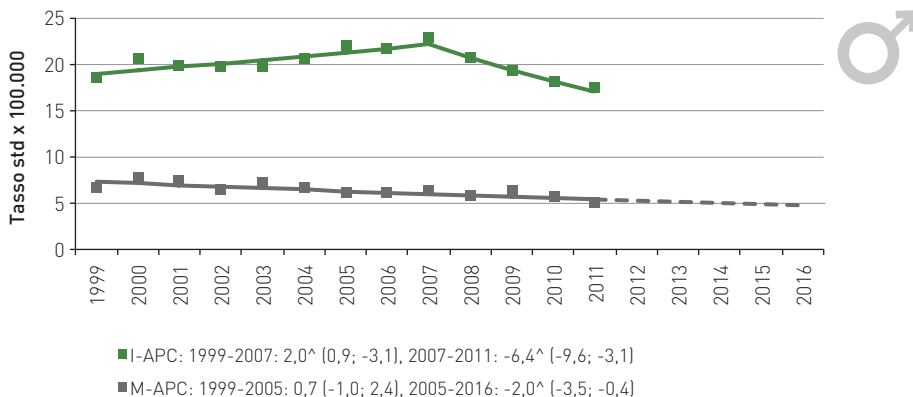


FIGURA 11E. Tumore del retto, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità. Nota: proiezione del trend di incidenza non disponibile.

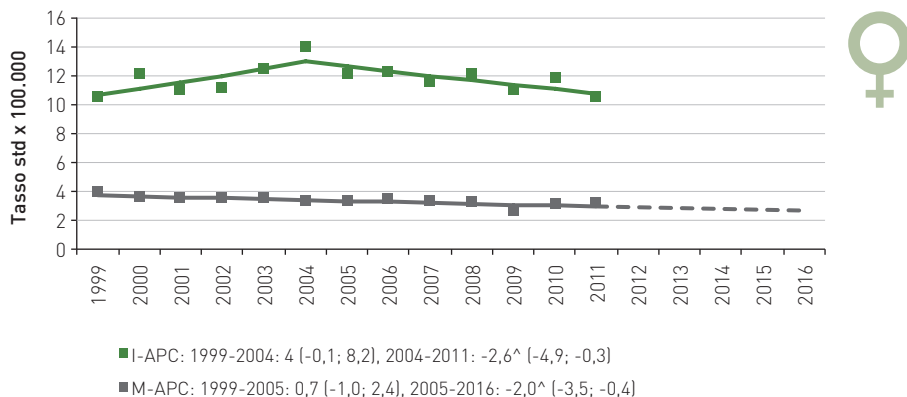


FIGURA 11F. Tumore del retto, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità. Nota: proiezione del trend di incidenza non disponibile.

Tumore del fegato

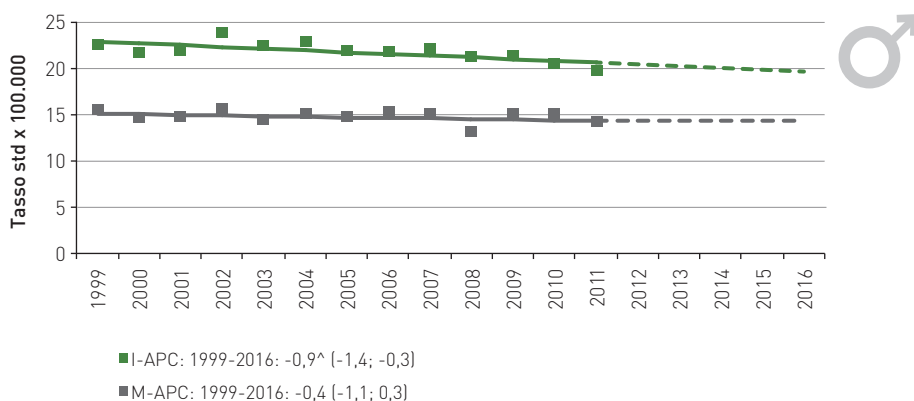


FIGURA 12A. Tumore del fegato, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

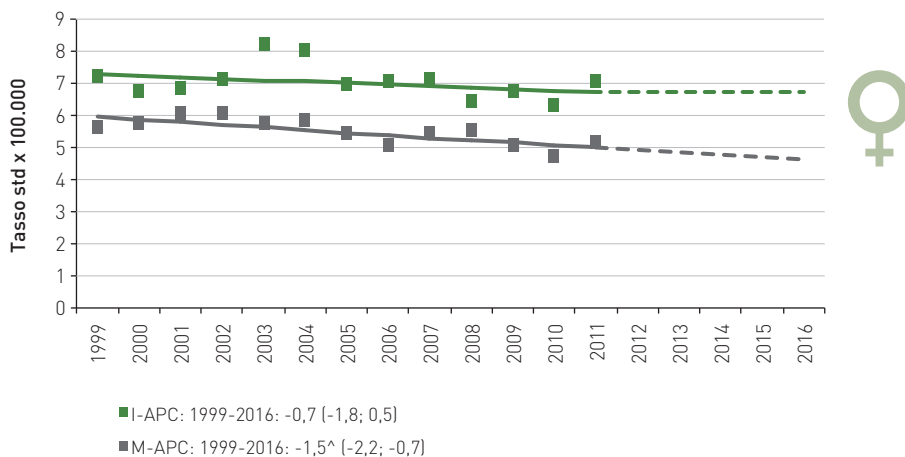


FIGURA 12B. Tumore del fegato, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore della colecisti e vie biliari

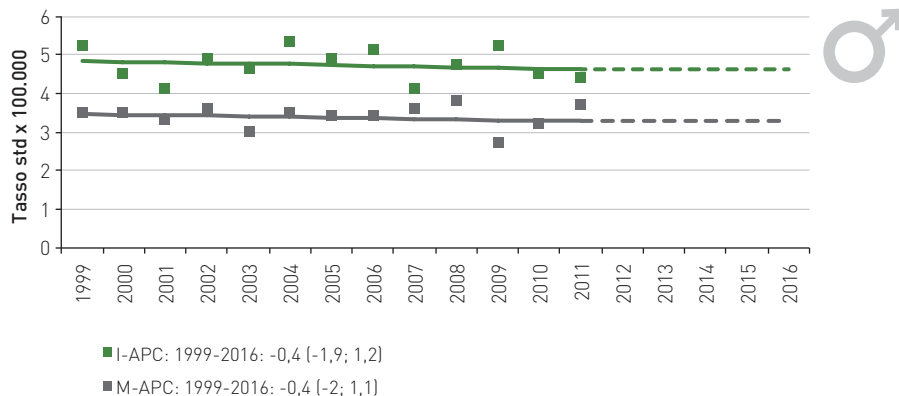


FIGURA 13A. Tumore della colecisti e vie biliari, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

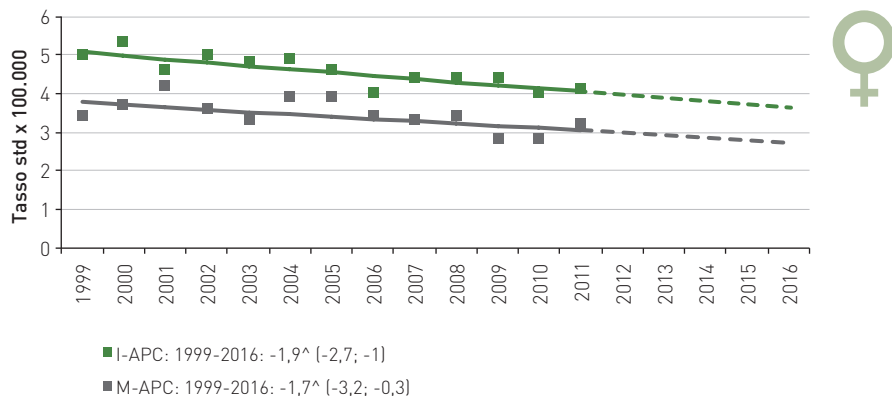


FIGURA 13B. Tumore della colecisti e vie biliari, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore del pancreas

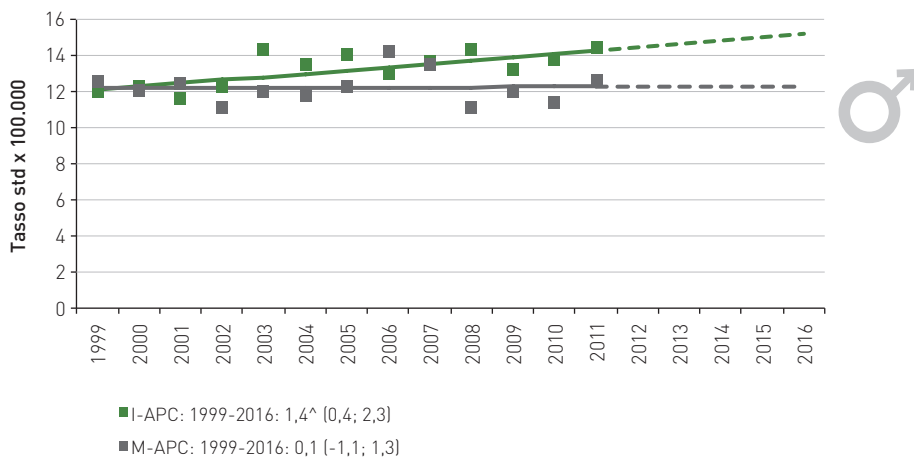


FIGURA 14A. Tumore del pancreas, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

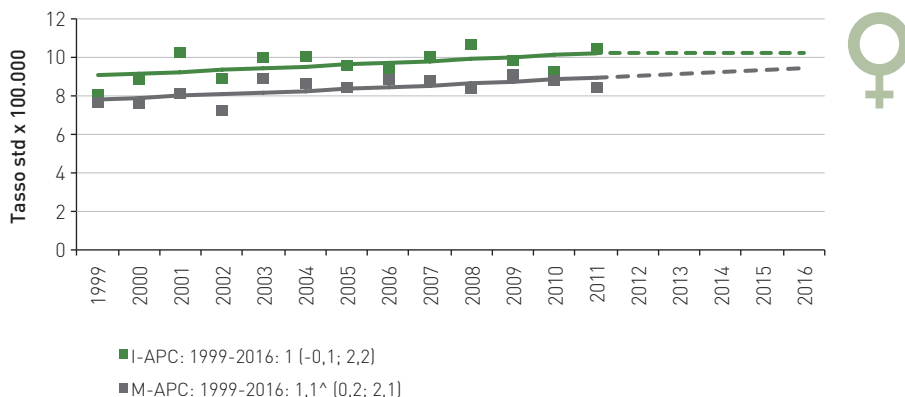


FIGURA 14B. Tumore del pancreas, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore del polmone

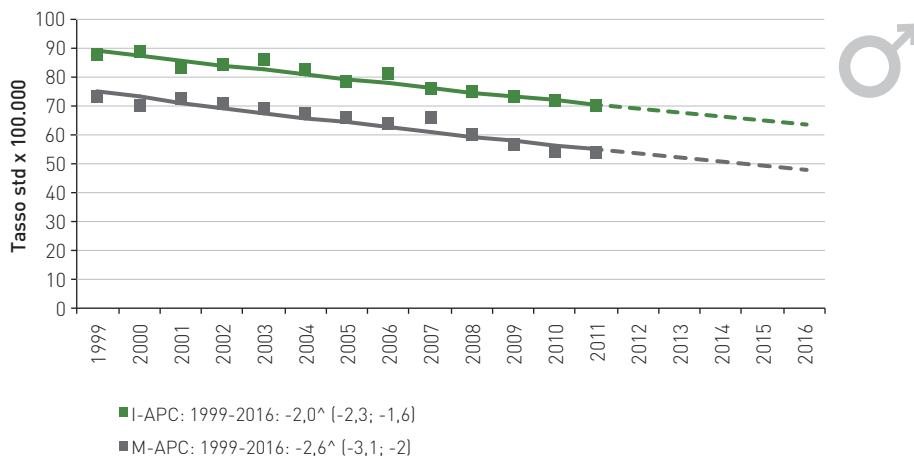


FIGURA 15A. Tumore del polmone, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

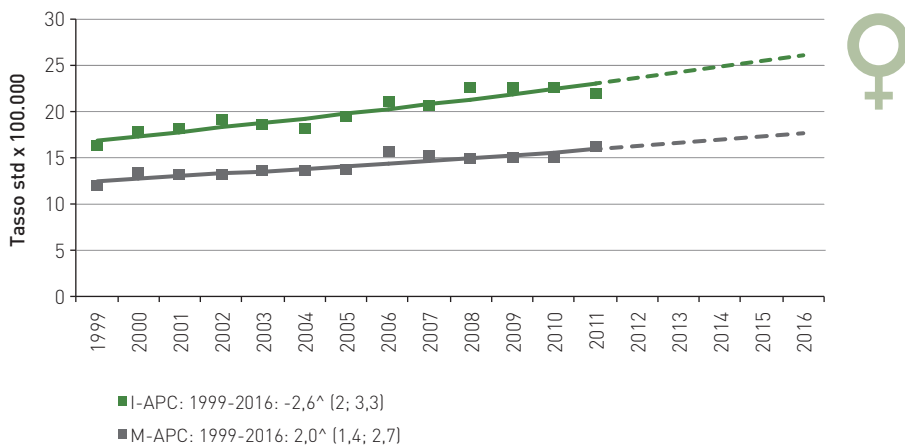


FIGURA 15B. Tumore del polmone, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore del polmone

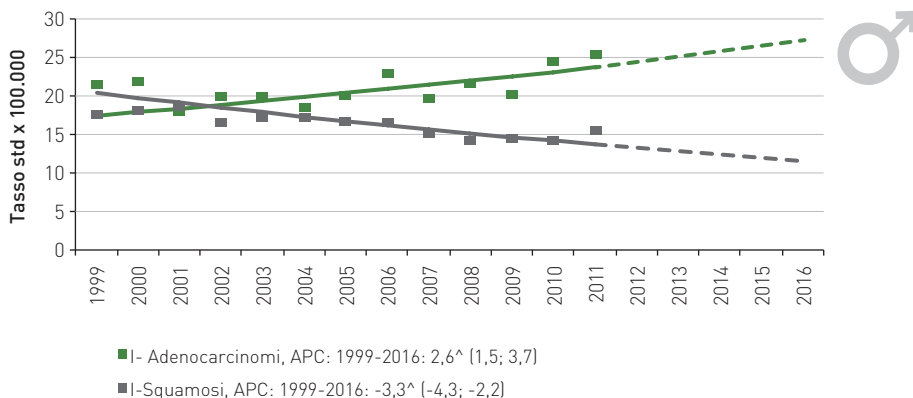


FIGURA 16A. Tumore del polmone, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza 1999-2016, per morfologia. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua).

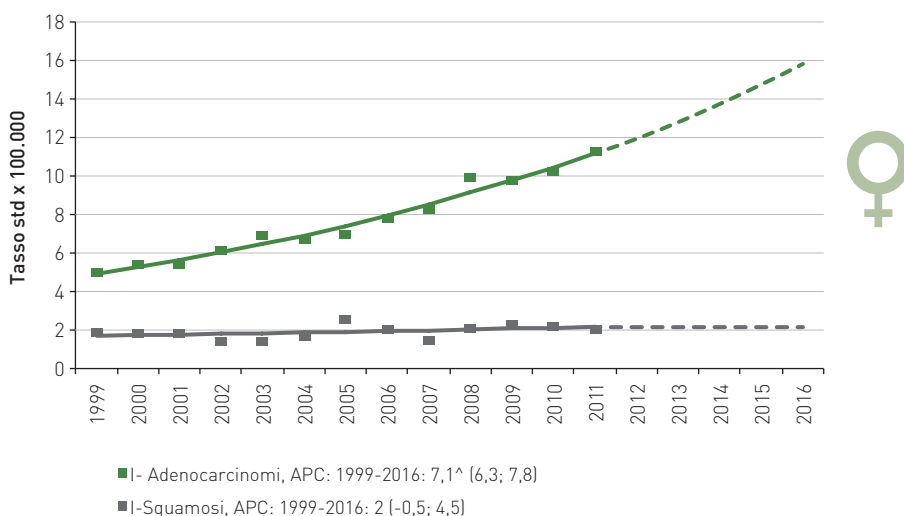


FIGURA 16B. Tumore del polmone, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza 1999-2016, per morfologia. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua).

Cute (melanomi)

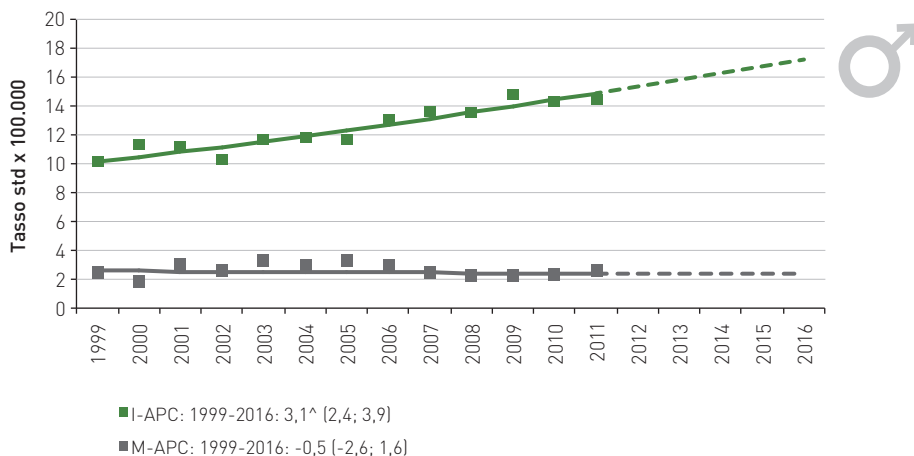


FIGURA 17A. Cute (melanomi), maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

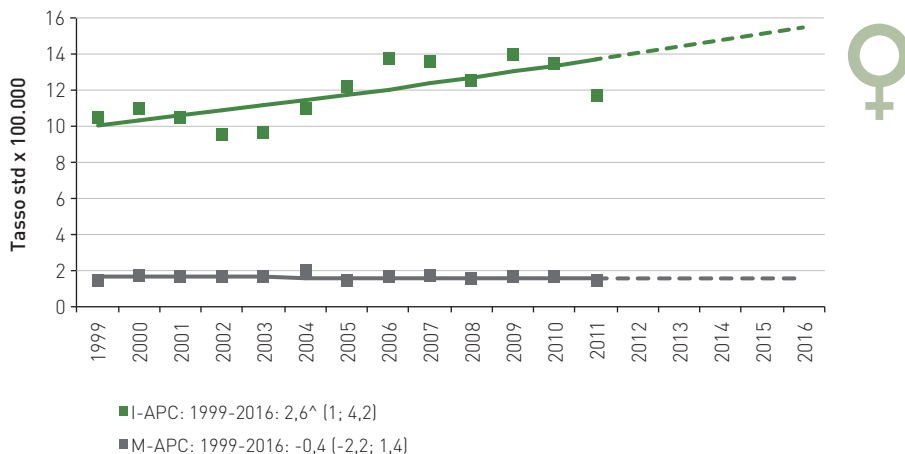


FIGURA 17B. Cute (melanomi), femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Mesotelioma

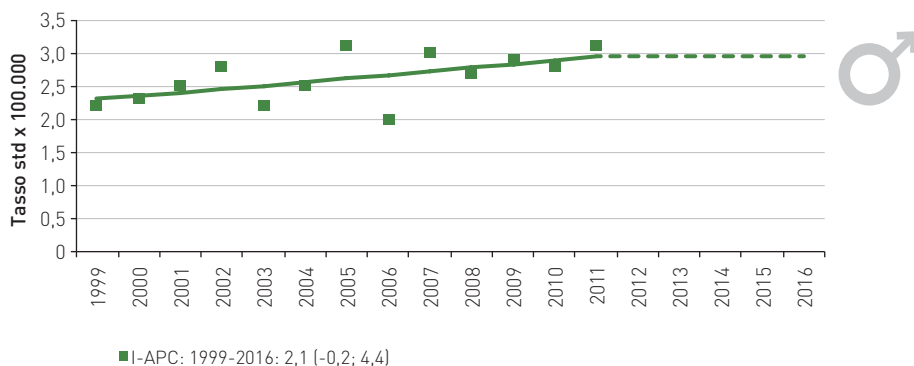


FIGURA 18A. Mesotelioma, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza. Il dato di mortalità, classificato secondo il sistema di codifica ICD-9, non è disponibile per la sede mesotelioma.

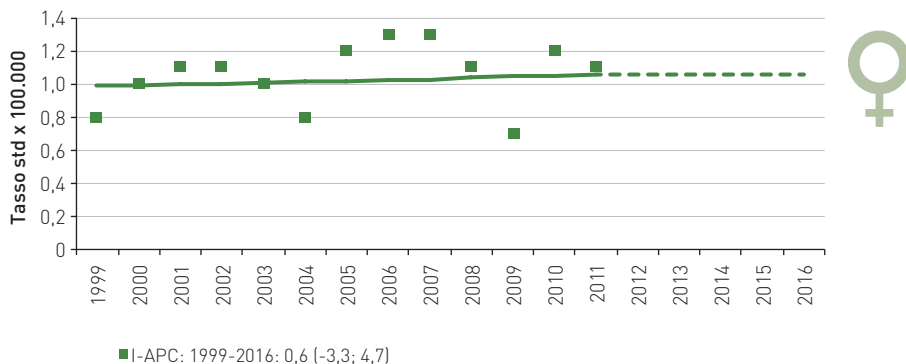


FIGURA 18B. Mesotelioma, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza. Il dato di mortalità, classificato secondo il sistema di codifica ICD-9, non è disponibile per la sede mesotelioma.

Tumore della mammella

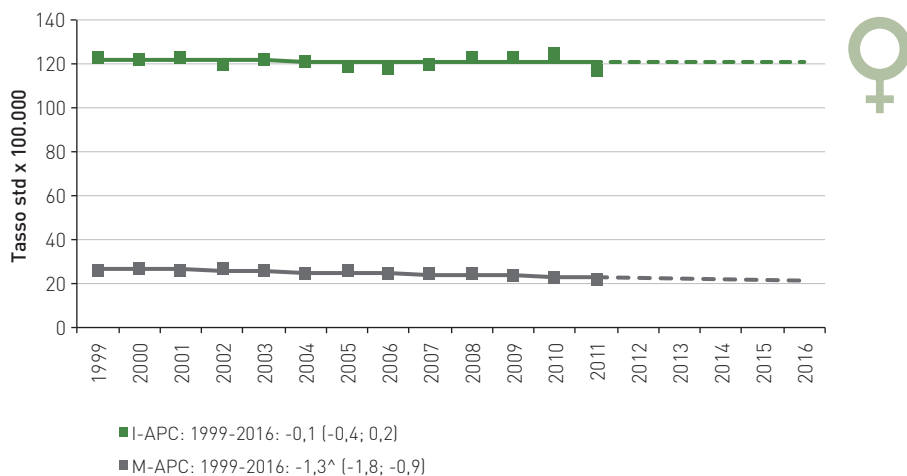


FIGURA 19A. Tumore della mammella femminile. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

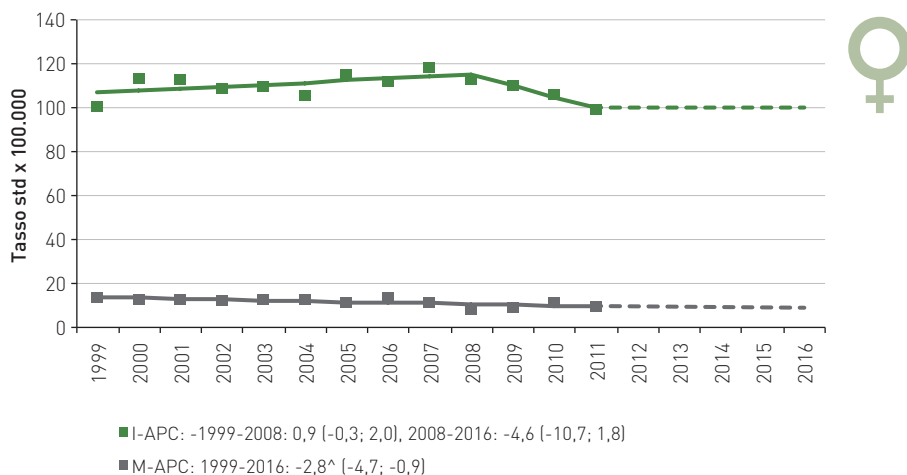


FIGURA 19B. Tumore della mammella femminile. Età 35-44 anni. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore della mammella

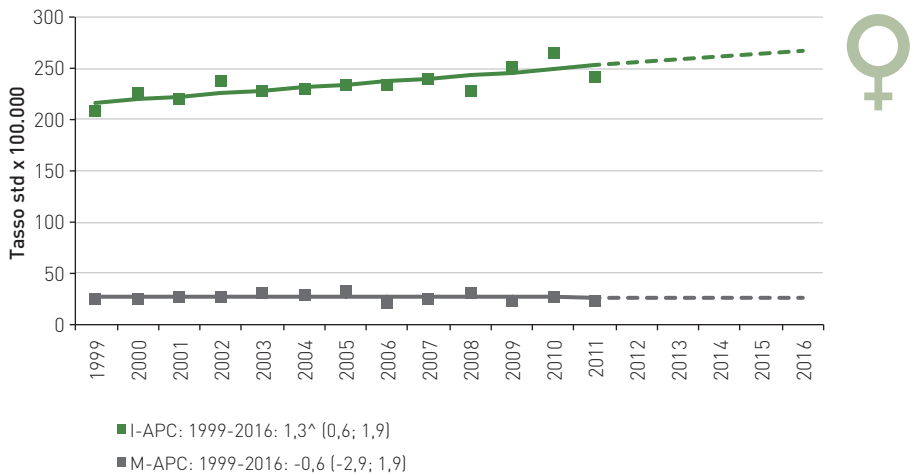


FIGURA 19C. Tumore della mammella femminile. Età 45-49 anni. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

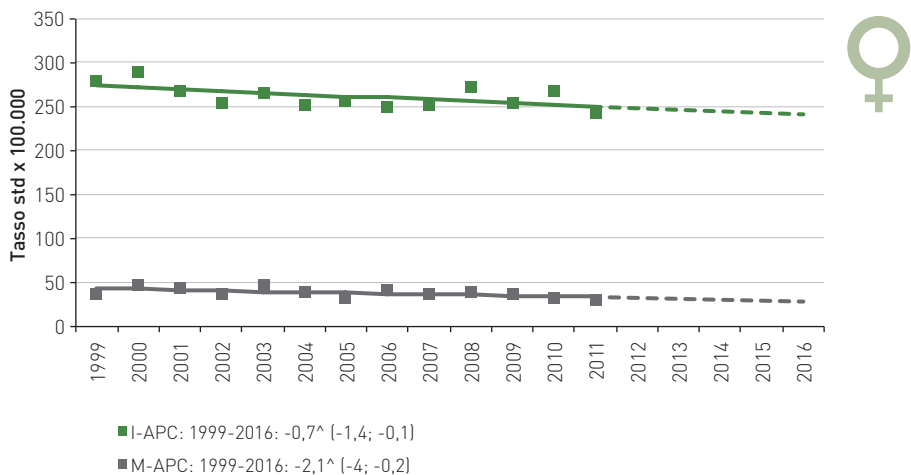


FIGURA 19D. Tumore della mammella femminile. Età 50-54 anni. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore della mammella

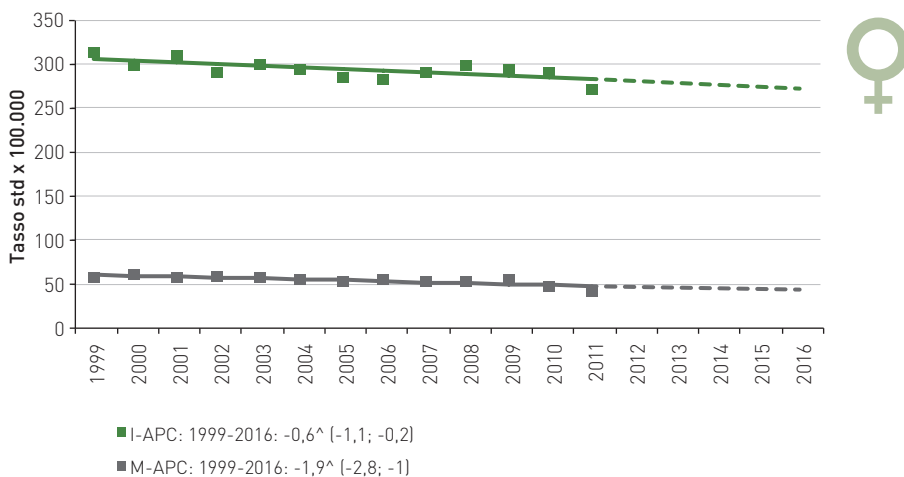


FIGURA 19E. Tumore della mammella femminile. Età 50-69 anni. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.



FIGURA 19F. Tumore della mammella femminile. Età 70+ anni. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore del corpo dell'utero e della cervice uterina

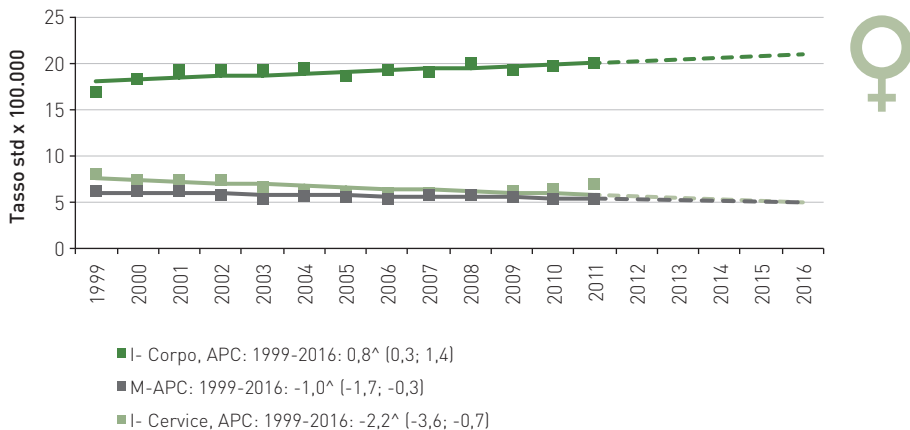


FIGURA 20. Tumore del corpo dell'utero e della cervice uterina. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità (utero totale) 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

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

Tumore dell'ovaio

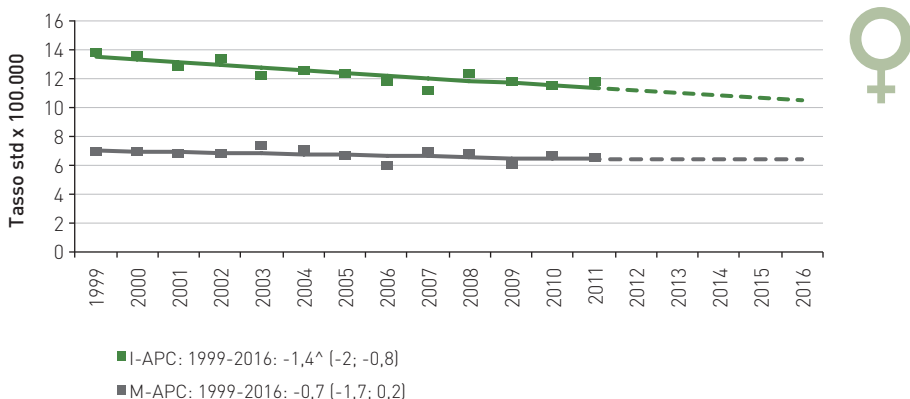


FIGURA 21. Tumore dell'ovaio. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore della prostata

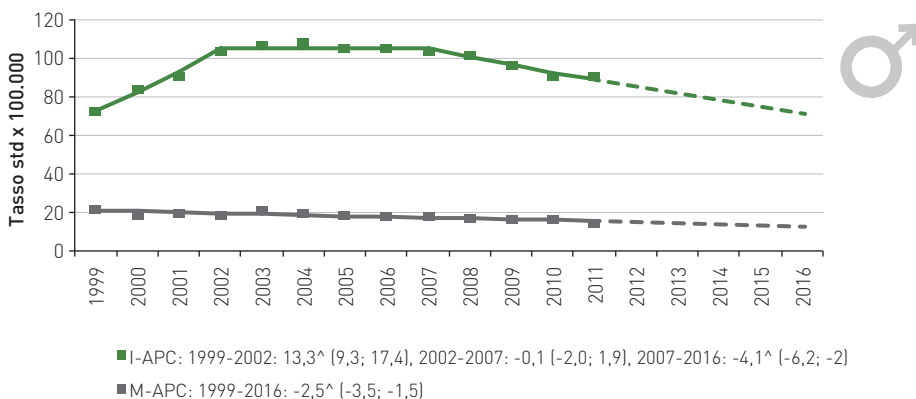


FIGURA 22. Tumore della prostata. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore del testicolo

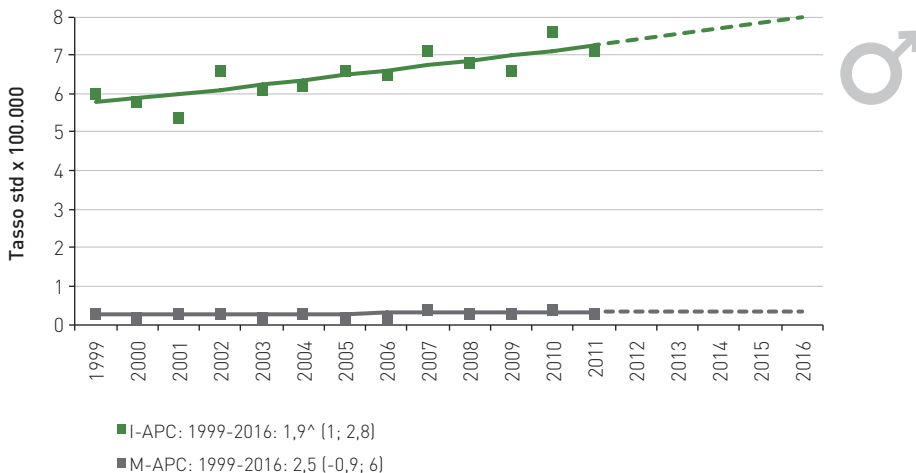


FIGURA 23. Tumore del testicolo. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore del rene e delle vie urinarie

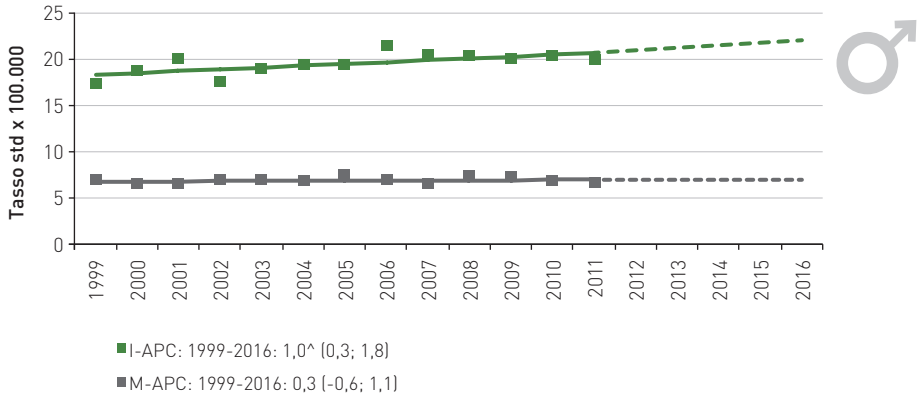


FIGURA 24A. Tumore del rene e delle vie urinarie,* maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

*I tumori delle vie urinarie rappresentano il 15% del totale.

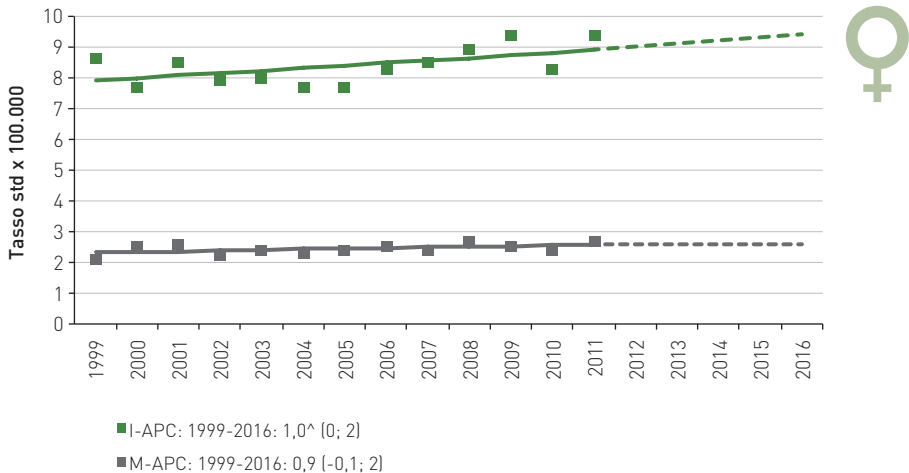


FIGURA 24B. Tumore del rene e delle vie urinarie,* femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

*I tumori delle vie urinarie rappresentano il 15% del totale.

Tumore della vescica

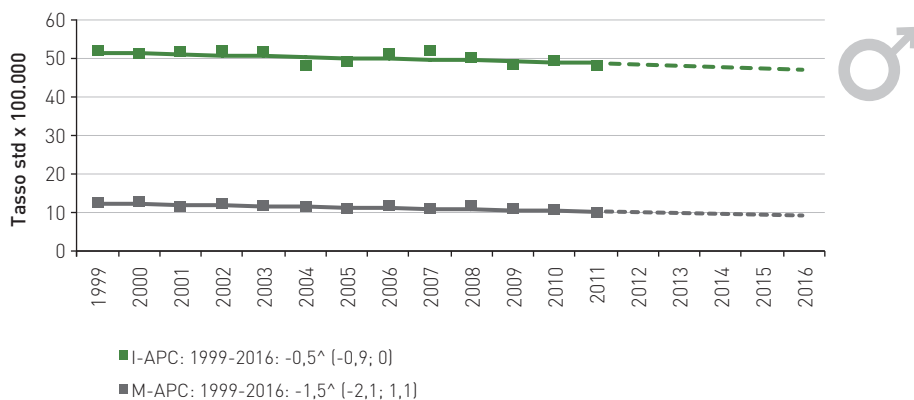


FIGURA 25A. Tumore della vescica, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

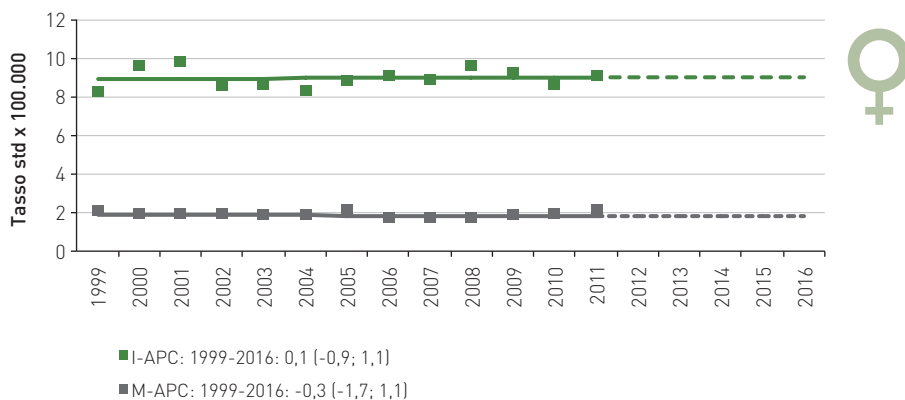


FIGURA 25B. Tumore della vescica, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Tumore della tiroide

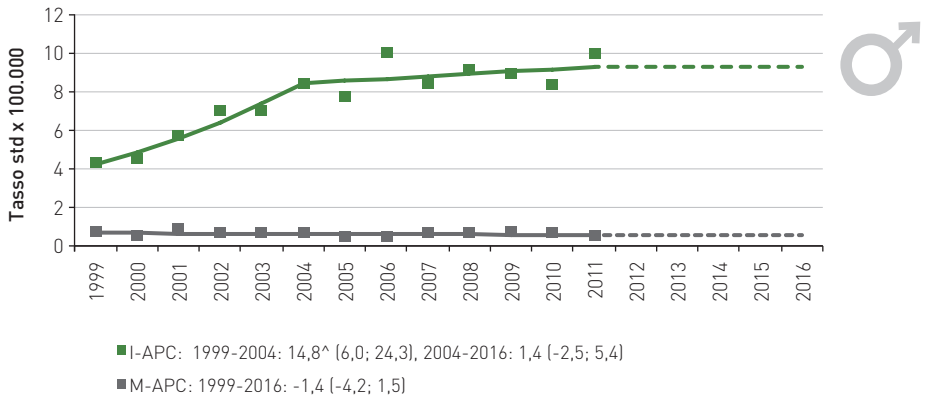


FIGURA 26A. Tumore della tiroide, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

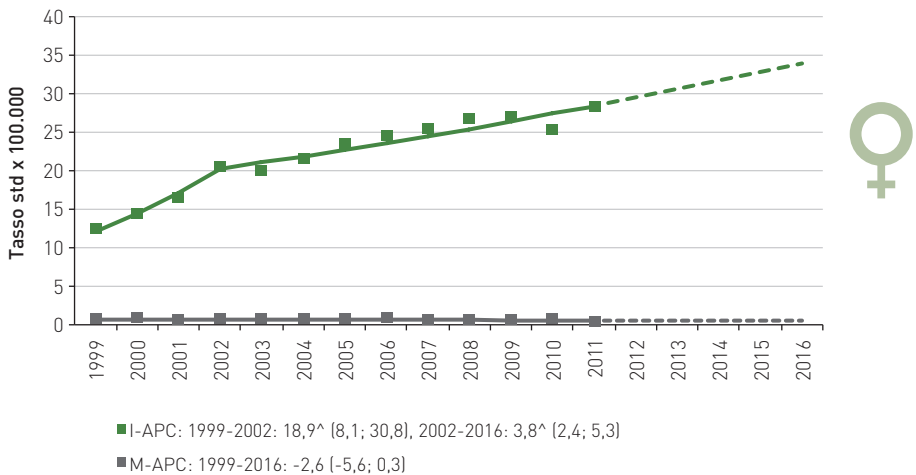


FIGURA 26B. Tumore della tiroide, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Linfoma di Hodgkin

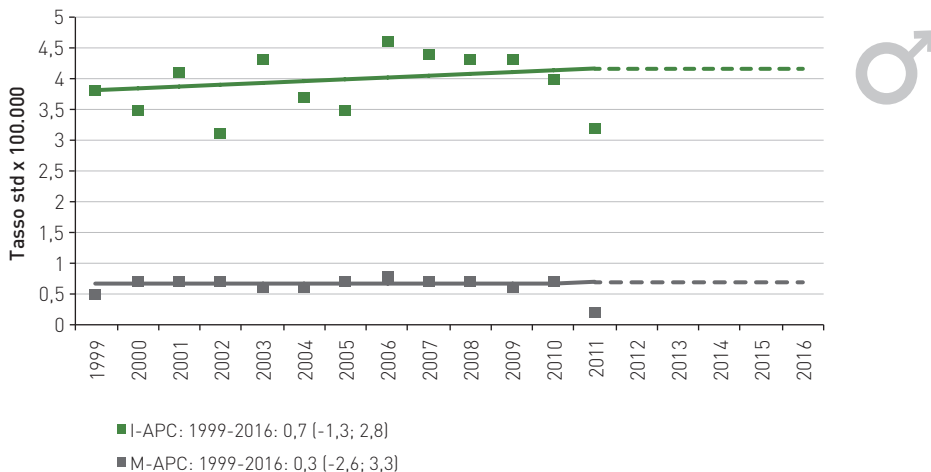


FIGURA 27A. Linfoma di Hodgkin, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

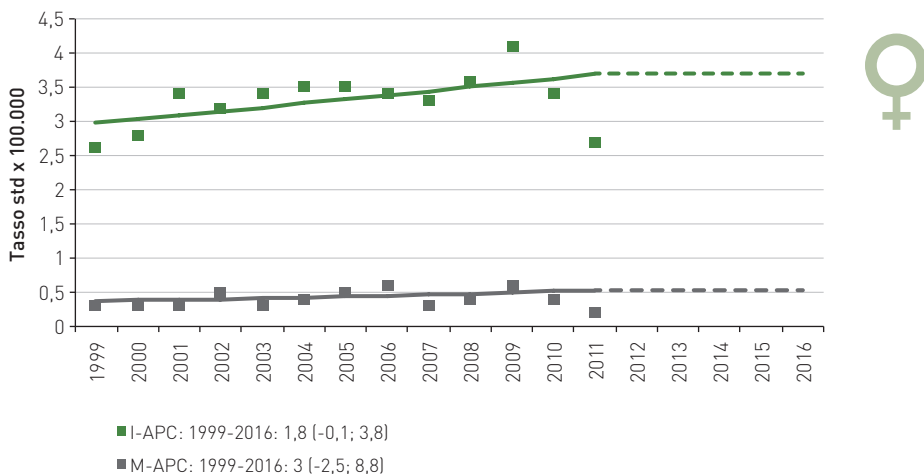


FIGURA 27B. Linfoma di Hodgkin, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Linfoma non-Hodgkin

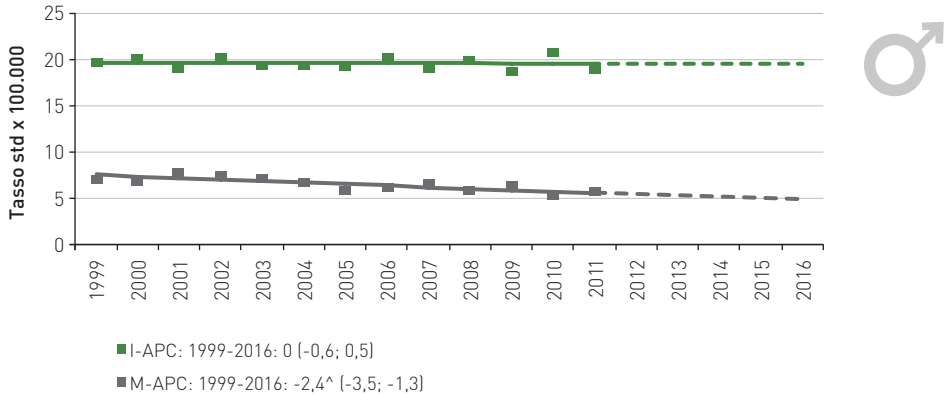


FIGURA 28A. Linfomi non-Hodgkin, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

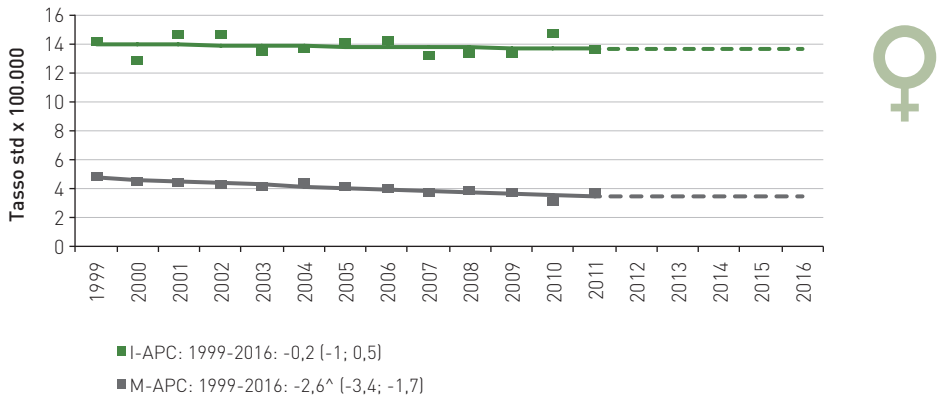


FIGURA 28B. Linfomi non-Hodgkin, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Leucemia

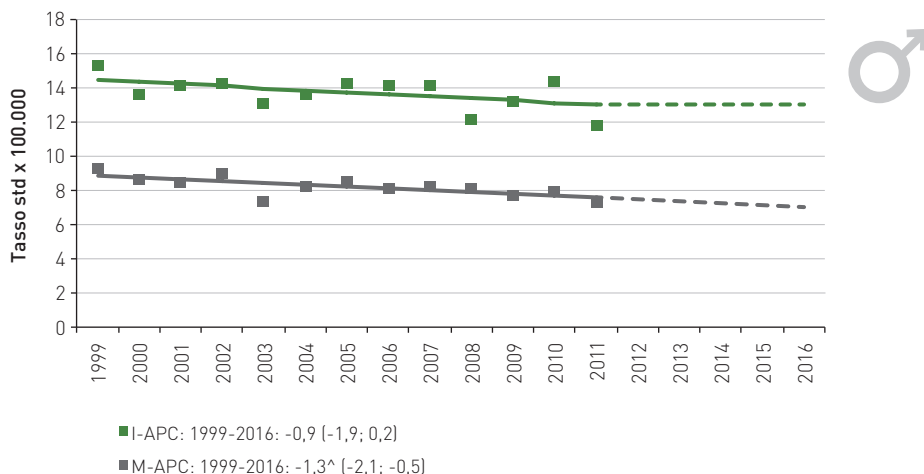


FIGURA 29A. Leucemia, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

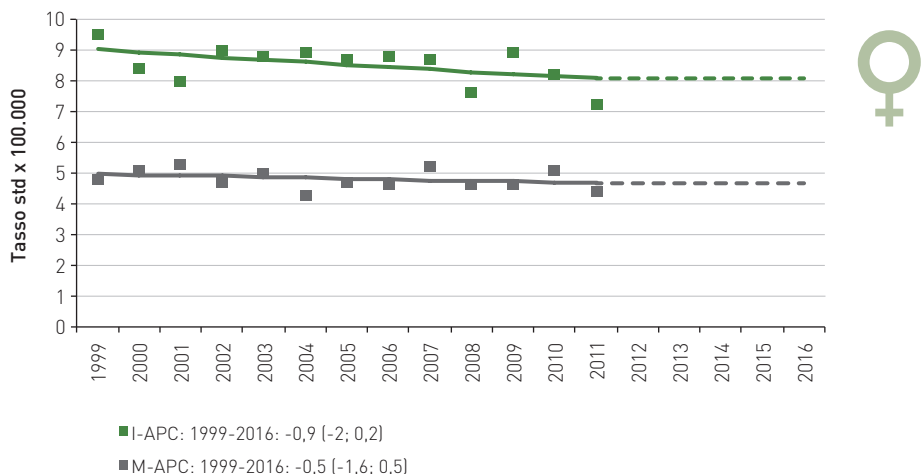


FIGURA 29B. Leucemia, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

Mieloma

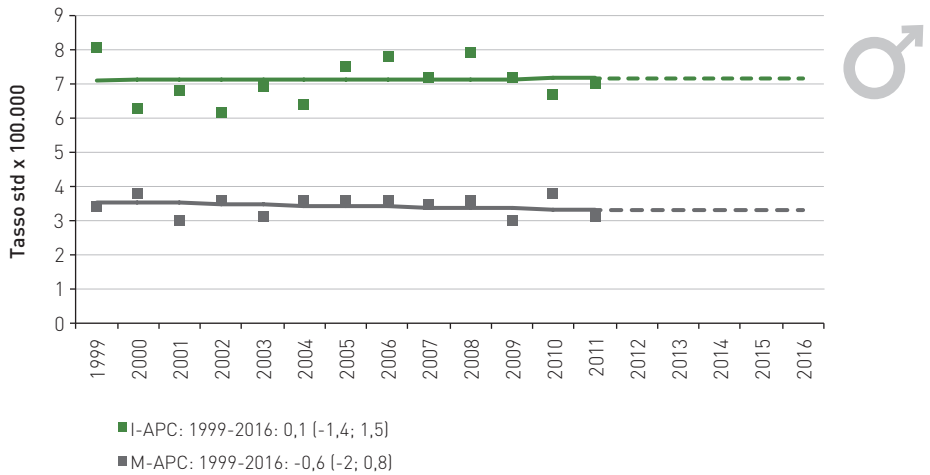


FIGURA 30A. Mieloma, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

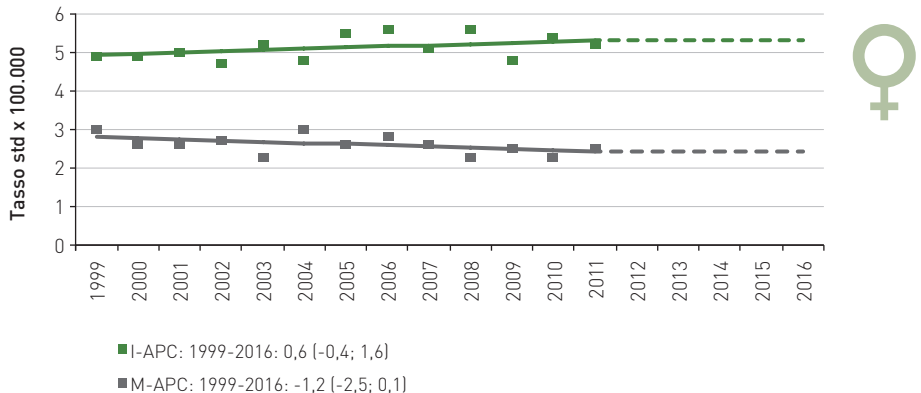


FIGURA 30B. Mieloma, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1999-2016. Tassi standardizzati popolazione europea. APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.

5 Confronti geografici nazionali

I confronti geografici presentati in questo paragrafo sono basati sui dati AIRTUM 2008-2012. Persiste in Italia un quadro eterogeneo per i principali indicatori epidemiologici (incidenza, sopravvivenza, mortalità e prevalenza), con un gradiente Nord-Sud per la maggior parte delle sedi tumorali.

Incidenza

Si osserva ancora un gradiente geografico per l'incidenza tumorale con livelli che si riducono dal Nord al Sud. Infatti il tasso d'incidenza standardizzato (sulla popolazione europea) per tutti i tumori è tra gli uomini più basso dell'8% al Centro e del 15% al Sud rispetto al Nord e per le donne del 5% e del 16% rispettivamente. ^{Figura 31}

Alla base di queste differenze possono esserci fattori protettivi (differenti stili di vita, abitudini alimentari, fattori riproduttivi) che ancora persistono nelle Regioni del Centro e Sud Italia, ma anche una minore esposizione a fattori cancerogeni (abitudine al fumo, inquinamento ambientale ecc.). Per contro nelle Regioni del Sud, dove gli screening on-

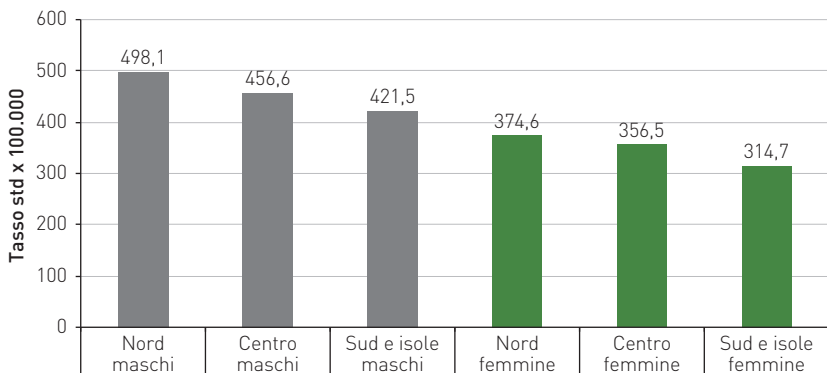


FIGURA 31. AIRTUM 2008-2012. Tutti i tumori, esclusi i tumori della cute non melanomi. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso.

cologici sono ancora poco diffusi, non si è osservata la riduzione della mortalità e dell'incidenza dei tumori della mammella, del colon-retto e della cervice uterina.

Come è possibile osservare nelle Tabelle 22 e 23, per molti tumori la frequenza, al netto dell'invecchiamento, è superiore al Nord rispetto al Sud in entrambi i sessi.

Incidenza	Maschi			Femmine		
	Nord	Centro	Sud e isole	Nord	Centro	Sud e isole
Vie aero-digestive superiori*	21,1	15,8	18,3	5,1	4,0	3,5
Esofago	4,9	2,5	2,4	1,2	0,8	0,6
Stomaco	21,8	23,7	15,7	11,0	12,5	8,2
Colon-retto	62,7	68,8	53,6	40,9	41,3	36,0
Colon	43,6	45,1	35,1	29,3	27,8	24,9
Retto	19,1	23,6	18,5	11,7	13,5	11,1
Fegato	21,6	14,4	20,6	6,4	4,8	7,6
Colecisti e vie biliari	4,4	3,9	5,2	4,0	4,0	4,9
Pancreas	14,7	12,1	11,4	10,9	9,0	8,1
Polmone	68,9	64,5	65,8	23,1	21,1	14,4
Osso	1,3	1,4	1,3	0,9	0,9	0,8
Cute (melanomi)	16,1	15,2	8,3	14,6	14,2	7,9
Mesotelioma	3,2	2,0	2,2	1,0	0,3	0,5
Sarcoma di Kaposi	1,5	0,7	1,8	0,3	0,1	0,5
Tessuti molli	3,1	2,8	2,6	2,2	1,4	1,8
Mammella	1,2	1,0	1,0	126,9	111,2	98,9
Utero cervice				6,7	6,6	6,0
Utero corpo				17,8	19,7	17,3
Ovaio				12,0	11,4	11,0
Prostata	99,8	85,7	68,0			
Testicolo	7,3	6,9	6,6			
Rene, vie urinarie**	21,9	21,6	13,0	9,1	8,9	5,9
Parenchima	19,0	19,0	10,7	8,1	8,1	5,2
Pelvi e vie urinarie	2,9	2,6	2,4	1,0	0,9	0,7
Vescica***	47,5	39,4	52,4	9,5	7,2	8,3
Sistema nervoso centrale	8,6	8,8	8,1	5,8	6,0	5,9
Tiroide	7,7	9,6	8,6	21,5	28,1	25,9
Linfoma di Hodgkin	4,0	4,5	3,8	3,4	3,8	3,2
Linfoma non-Hodgkin	19,2	18,0	15,6	13,4	12,4	10,7
Mieloma	6,7	6,8	6,4	4,7	4,3	4,5
Leucemie	12,5	12,6	12,9	7,8	8,7	8,2

TABELLA 22. AIRTUM 2008-2012. 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 sia non infiltranti.

Incidenza	Maschi		Femmine	
	Centro	Sud e isole	Centro	Sud e isole
Vie aero-digestive superiori*	-25%	-13%	-22%	-31%
Esofago	-49%	-51%	-33%	-50%
Stomaco	8,7%	-28%	14%	-25%
Colon-retto	10%	-15%	1%	-12%
Colon	3%	-19%	-5%	-15%
Retto	24%	-3%	15%	-5%
Fegato	-33%	-5%	-25%	19%
Colecisti e vie biliari	-11%	18%	0%	23%
Pancreas	-18%	-22%	-17%	-26%
Polmone	-6%	-4%	-9%	-38%
Osso	8%	0%	0%	-11%
Cute (melanomi)	-6%	-48%	-3%	-46%
Mesotelioma	-38%	-31%	-70%	-50%
Sarcoma di Kaposi	-53%	20%	-67%	67%
Tessuti molli	-10%	-16%	-36%	-18%
Mammella	-17%	-17%	-12%	-22%
Utero cervice			-1%	-10%
Utero corpo			11%	-3%
Ovaio			-5%	-8%
Prostata	-14%	-32%		
Testicolo	-5%	-10%		
Rene, vie urinarie**	-1%	-41%	-2%	-35%
Parenchima	0%	-44%	0%	-36%
Pelvi e vie urinarie	-10%	-17%	-10%	-30%
Vescica***	-17%	10%	-24%	-13%
Sistema nervoso centrale	2%	-6%	3%	2%
Tiroide	25%	12%	31%	20%
Linfoma di Hodgkin	13%	-5%	12%	-6%
Linfoma non-Hodgkin	-6%	-19%	-7%	-20%
Mieloma	1%	-4%	-9%	-4%
Leucemie	1%	3%	12%	5%
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	-8%	-15%	-5%	-16%

TABELLA 23. AIRTUM 2008-2012. 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 sia non infiltranti.

Per alcuni tumori (esofago, melanoma) si confermano tassi di incidenza doppi al Nord rispetto al Sud per entrambi i sessi. Anche per il rene e la pelvi renale l'incidenza è marcatamente minore al Sud in entrambi i sessi, così come per il tumore della prostata che continua a far registrare tassi di incidenza più elevati nelle regioni del Nord.

Da segnalare in controtendenza per entrambi i sessi una incidenza maggiore al Sud del tumore delle vie biliari, del sarcoma di Kaposi e della tiroide, che mostrano un tasso di incidenza superiore al Sud rispetto al Nord. Nelle donne si evidenzia una incidenza maggiore al Sud per il tumore del fegato. 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.

Mortalità

Anche per la mortalità si va riducendo il gradiente Nord-Sud che si osservava negli anni passati, con la tendenza all'allineamento dei valori 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 osservano valori inferiori tra il 7% ed il 10% 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.

In particolare al Nord si osservano sopravvivenze più alte per i tumori di stomaco, colon-retto, mammella e prostata mentre il Sud mostra valori più elevati per i tumori ematologici (LH in entrambi i sessi e mieloma e leucemie nelle femmine).

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.

Mortalità	Maschi			Femmine		
	Nord	Centro	Sud e isole	Nord	Centro	Sud e isole
Vie aero-digestive superiori*	8,8	7,0	7,9	1,8	1,3	1,4
Esofago	4,3	2,2	2,2	1,0	0,7	0,5
Stomaco	15,2	16,5	10,4	7,2	8,2	5,6
Colon-retto	23,3	23,7	22,4	13,6	13,3	14,0
Colon	17,2	17,8	17,8	10,3	10,2	11,6
Retto	6,2	5,9	4,6	3,3	3,1	2,4
Fegato	16,4	11,5	15,0	5,1	4,7	6,4
Colecisti e vie biliari	3,4	2,7	3,5	3,0	2,8	3,5
Pancreas	13,3	10,3	10,6	9,6	7,7	7,4
Polmone	58,2	54,4	57,8	16,9	15,2	11,5
Osso	0,7	0,7	1,0	0,4	0,3	0,6
Cute (melanomi)	2,6	2,4	2,0	1,6	2,0	1,2
Mesotelioma	9,5	7,5	6,8	4,5	5,7	4,3
Sarcoma di Kaposi	8,4	6,4	4,9	3,9	5,0	3,2
Tessuti molli	1,5	1,0	0,9	0,9	0,8	0,7
Mammella	0,3	0,3	0,5	24,9	21,5	23,1
Utero cervice				1,0	0,9	0,8
Utero corpo				1,6	1,4	1,1
Utero totale				5,0	5,5	5,8
Ovaio				7,1	6,2	6,2
Prostata	15,3	15,2	16,1			
Testicolo	0,2	0,4	0,3			
Rene, vie urinarie	7,0	6,5	4,8	2,6	2,4	1,8
Parenchima	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Pelvi e vie urinarie	ND	ND	ND	ND	ND	ND
Vescica	9,1	10,7	12,5	1,8	1,9	1,8
Sistema nervoso centrale	5,9	7,4	6,1	4,0	4,1	4,2
Tiroide	0,5	0,6	0,5	0,6	0,5	0,6
Linfoma di Hodgkin	0,5	0,5	0,8	0,3	0,5	0,4
Linfoma non-Hodgkin	6,4	4,9	5,1	3,9	2,9	3,0
Mieloma	3,1	3,6	3,4	2,3	2,1	2,3
Leucemie	7,3	8,5	8,4	4,1	5,2	4,8
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	231,5	211,5	211,9	133,9	124,4	120,2

TABELLA 24. AIRTUM 2008-2012. Tassi di mortalità standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso (x 100.000). ND = non disponibile.

*Comprende lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe.

Mortalità	Maschi		Femmine	
	Centro	Sud e isole	Centro	Sud e isole
Vie aero-digestive superiori*	-20%	-10%	-28%	-22%
Esofago	-49%	-49%	-30%	-50%
Stomaco	9%	-32%	14%	-22%
Colon-retto	2%	-4%	-2%	3%
Colon	3%	3%	-1%	13%
Retto	-5%	-26%	-6%	-27%
Fegato	-30%	-9%	-8%	25%
Colecisti e vie biliari	-21%	3%	-7%	17%
Pancreas	-23%	-20%	-20%	-23%
Polmone	-7%	-1%	-10%	-32%
Osso	0%	43%	-25%	50%
Cute (melanomi)	-8%	-23%	25%	-25%
Mesotelioma	-21%	-28%	27%	-4%
Sarcoma di Kaposi	-24%	-42%	28%	-18%
Tessuti molli	-33%	-40%	-11%	-22%
Mammella	0%	67%	-14%	-7%
Utero cervice			-10%	-20%
Utero corpo			-13%	-31%
Utero totale			10%	16%
Ovaio			-13%	-13%
Prostata	-1%	5%		
Testicolo	100%	50%		
Rene, vie urinarie	-7%	-31%	-8%	-31%
Parenchima				
Pelvi e vie urinarie				
Vescica	18%	37%	6%	0%
Sistema nervoso centrale	25%	3%	2%	5%
Tiroide	20%	0%	-17%	0%
Linfoma di Hodgkin	0%	60%	67%	33%
Linfoma non-Hodgkin	-23%	-20%	-26%	-23%
Mieloma	16%	10%	-9%	0%
Leucemie	16%	15%	27%	17%
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	-9%	-8%	-7%	-10%

TABELLA 25. AIRTUM 2008-2012. 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 aero-digestive 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 sia non infiltranti.

Sede	Maschi				Femmine			
	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud	Nord-Ovest	Nord-Est	Centro	Sud
Vie aero-digestive superiori*	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
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	4.988	4.758	4.021	3.013	5.734	5.558	4.639	3.566

TABELLA 27. Prevalenza completa (x 100.000 abitanti) per alcune delle principali sedi tumorali, per area geografica (stima al 1.1.2010, AIRTUM pool). SNC: sistema nervoso centrale. 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 sia non infiltranti.

6 I tumori rari in Italia

Introduzione

La famiglia dei tumori rari è costituita da un gruppo estremamente eterogeneo di patologie, che possono colpire praticamente tutti i distretti corporei.

Per identificare questo gruppo di neoplasie, a differenza del criterio utilizzato per le malattie rare in generale (basato sulla prevalenza), si è scelto a livello internazionale di ricorrere a un criterio basato sull'incidenza. Uno dei problemi principali è stato quello di capire quando un cancro è così poco comune da poter essere chiamato raro. Il progetto europeo sui tumori rari, RARECAREnet (Information network on rare cancers), finanziato dalla Commissione Europea, ha definito i tumori rari come quelle entità con un tasso di incidenza inferiore a 6 ogni 100.000 persone ogni anno. Nell'ambito del progetto è stata stilata una lista di 198 entità classificate come rare (www.rarecarenet.eu). Indipendentemente dalla soglia utilizzata, però, ciò che conta è che il numero totale delle persone affette da tumore raro è molto elevato, dal momento che esistono molti tipi diversi di cancro (ben 198) che possono essere definiti rari.

Nel Rapporto AIRTUM 2015 "I tumori rari in Italia" per la prima volta è stato descritto il *burden* dei tumori rari nel nostro Paese. Infatti per i circa 200 diversi tumori rari identificati da RARECAREnet sono stati calcolati indicatori relativi a incidenza, sopravvivenza a 1 e 5 anni e prevalenza.

Per questo studio i 198 tumori rari identificati da RARECAREnet sono stati suddivisi in 14 grandi gruppi sulla base delle caratteristiche cliniche e considerando i possibili specialisti di riferimento. Per esempio i tumori neuroendocrini, che hanno delle caratteristiche cliniche simili, vengono raggruppati in un unico gruppo, a prescindere dalla sede, così come i sarcomi, i tumori endocrini, i tumori embrionali e gli ematologici. Per gli altri gruppi di tumori sono stati considerati i tumori rari di specifiche sedi anatomiche o forme rare di tumori frequenti: i tumori rari della cavità toracica (tumori ad insorgenza da timo, trachea, pleura e i tumori rari ad insorgenza dal polmone), i tumori rari ad insorgenza dal sistema digerente (esofago, stomaco, intestino, colon-retto, ano, pancreas, vie biliari e fegato), dall'apparato genitale, maschile (pene, testicolo, prostata) e femminile (utero, ovaie, vagina, mammella, tumori trofoblastici), dal tratto urologico (rene, uretere e vescica), dal sistema nervoso centrale, dalla pelle o dall'occhio, o i tumori ad insorgenza in sedi localizzate nella testa e nel collo che sono tutti rari (cavità nasali, nasofaringe, ghiandole salivari, orofaringe, ipofaringe e laringe, cavità orale e orecchio medio).

Dal punto di vista organizzativo esistono comunque soluzioni differenti: i tumori rari raccolti in uno specifico gruppo (quali sarcomi, tumori neuroendocrini, tumori delle ghiandole surrenali) richiederanno una specifica expertise e dunque la creazione di gruppi multidisciplinari *ad hoc*.

Al contrario, per le forme rare nei tumori frequenti (ad esempio il carcinoma a piccole cellule del polmone, il carcinoma metaplastico della mammella o il carcinoma papillifero del rene) non sarà necessario creare dei gruppi destinati specificamente al trattamento di queste forme a bassa incidenza, ma ci si potrà avvalere dei gruppi multidisciplinari già attivi per tumori di quella precisa area anatomica, migliorando semmai le conoscenze di diagnosi e trattamento specifici per le forme a bassa incidenza. Per maggiore chiarezza si può così esemplificare: per trattare i rari casi di carcinoma dei dotti collettori del Bellini del rene, non verrà creato un gruppo specifico che sarebbe certamente poco attivo, ma si diffonderanno le linee guida di trattamento per il carcinoma dei dotti collettori ai gruppi interdisciplinari già esistenti per la diagnosi e il trattamento dei tumori renali.

Incidenza

L'incidenza di tutti i 198 tumori rari è risultata pari a 147 nuove diagnosi ogni 100.000 abitanti: in totale in Italia 89.000 persone hanno una diagnosi di tumore raro ogni anno; questo numero rappresenta circa il 25% di tutti i nuovi tumori diagnosticati in un anno. In questo numero sono compresi anche cinque tumori considerati rari in Europa, ma che effettivamente non lo sono in Italia, poiché superano la soglia di 6 casi diagnosticati ogni 100.000 persone: di poco superiore per il linfoma diffuso a grandi cellule B, per il carcinoma a cellule squamose della laringe (7 casi ogni 100.000), per il mieloma multiplo (8 casi ogni 100.000 persone), per il carcinoma epatocellulare (9 casi ogni 100.000 persone) mentre per il carcinoma della tiroide l'incidenza è di molto superiore: considerando i due sessi insieme raggiunge i 14 casi diagnosticati ogni anno ogni 100.000 persone.

Tra i restanti 193 tumori rari, più di due terzi (139) avevano un tasso di incidenza annuo inferiore a 0,5/100.000, corrispondente a circa 7.100 casi; 25 entità avevano un tasso di incidenza tra 0,5 e 1 per 100.000, rappresentando circa 10.000 nuove diagnosi; mentre per 29 entità il tasso di incidenza è risultato compreso tra 1 e 6 per 100.000, circa 41.000 nuovi casi.

Bisogna considerare che tanto più raro è il tumore tanto più difficile è avere evidenze scientifiche per stabilire il miglior trattamento e in generale effettuare studi clinici e accrescere le conoscenze del tumore. Come conseguenza, è più difficile trovare un esperto in grado di occuparsi del malato. Conoscere il numero di persone che ogni anno in Italia affrontano una diagnosi di tumore raro, o molto raro, è importante perché fornisce la base per pensare a come organizzare al meglio l'assistenza sanitaria per questa pleora di pazienti.

Il 7% di tutti i tumori rari diagnosticati in Italia è costituito dai tumori ematologici rari (41 casi per 100.000) e il 18% da tumori solidi rari (106 casi per 100.000). Tra questi ultimi, i tumori rari epiteliali dell'apparato digerente sono i più frequenti (23%, incidenza: 26 casi per 100.000), seguiti dai tumori epiteliali del distretto testa e collo (17%, incidenza: 19 casi per 100.000), dai tumori rari dell'apparato genitale femminile (17%, incidenza: 17 casi per 100.000), dai sarcomi (8%, incidenza: 9 casi per 100.000), dai tu-

mori del sistema nervoso centrale e dai tumori epiteliali toracici rari (5%, incidenza: 6 e 5 per 100.000, rispettivamente). I tumori endocrini rappresentano il 13% includendo i carcinomi della tiroide, ma escludendo il tumore della tiroide sono meno dell'1% con incidenza di meno di un caso l'anno ogni 100.000 persone. I restanti tumori rari (i tumori rari genitali maschili, e i tumori neuroendocrini, con 4 casi diagnosticati ogni 100.000, i tumori dell'occhio, i tumori rari cutanei, il melanoma maligno delle mucose e i tumori embrionali con meno di un caso diagnosticato ogni 100.000 persone) rappresentano complessivamente meno del 4% di tutti i tumori solidi rari. ^{Figura 32}

I pazienti con un tumore raro sono in media più giovani di quelli con un tumore frequente.

In definitiva i dati analizzati ci permettono di affermare che ogni quattro tumori diagnosticati in Italia uno è raro; questa proporzione è simile a quella osservata in Europa (24%; www.rarecarenet.eu). Le differenze di incidenza, evidenziate per quelle cinque entità rare in Europa e non in Italia, possono essere dovute alla diversa distribuzione dei fattori di rischio (ambientali, stili di vita, professionali e genetici), considerando che si tratta di diverse popolazioni, ma anche alle diverse pratiche adottate nelle attività di diagnostica.

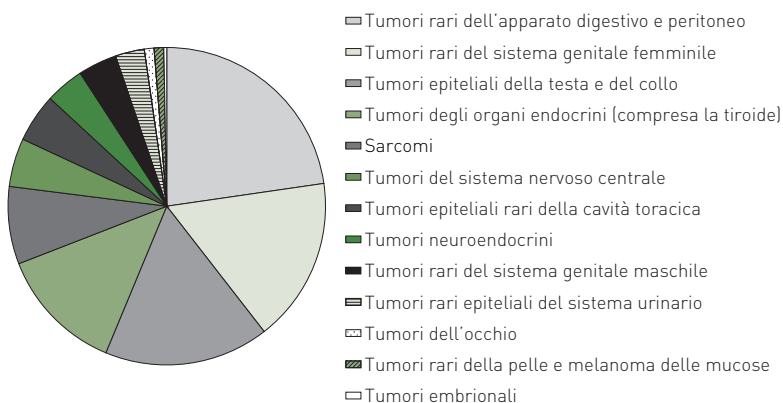


FIGURA 32. Distribuzione di frequenza dei tumori rari per sede di insorgenza.

Sopravvivenza

Sulla base di quanto osservato nell'analisi di sopravvivenza, è possibile affermare che la proporzione di soggetti in vita dopo cinque anni dalla diagnosi di un tumore raro è, in media, più bassa rispetto a quanto osservato tra i pazienti con una diagnosi di tumore frequente (rispettivamente 55% e 68%) e, sia per i tumori rari sia per quelli frequenti, la sopravvivenza diminuisce con l'aumentare dell'età.

Analizzando la sopravvivenza in base alla fascia di età nei pazienti con età inferiore a 54, è elevata e simile tra tumori rari e frequenti (77% vs 78% rispettivamente) mentre dopo i 54 anni si evidenzia una marcata differenza nella sopravvivenza. Tale differenza

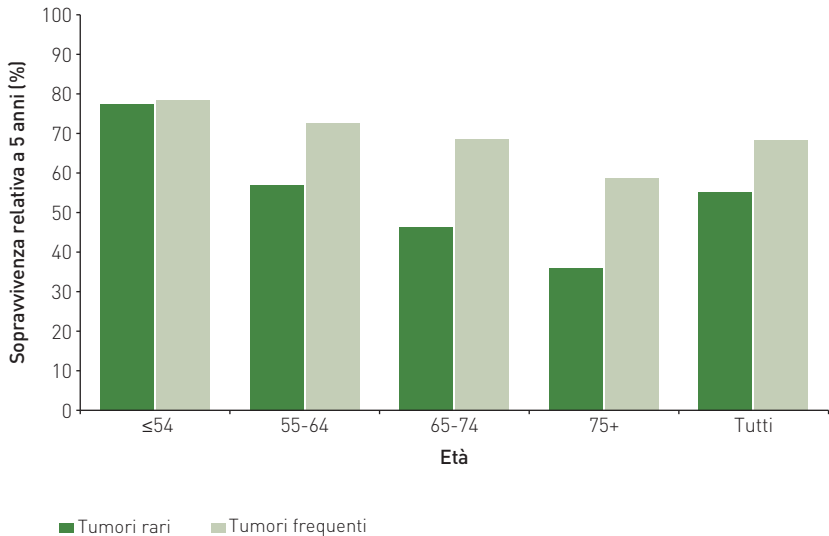


FIGURA 33. Sopravvivenza relativa a 5 anni (%) per i tumori rari e quelli comuni in Italia della lista RARECAREnet, per fasce di età. Casi diagnosticati nel periodo 2000-2008 e seguiti fino al 31 Dicembre 2009.

nella sopravvivenza tra pazienti con diagnosi di tumore raro e diagnosi di tumore frequente aumenta con l'avanzare dell'età. ^{Figura 33}

La minore sopravvivenza osservata tra i pazienti con tumore raro rispetto a quelli con diagnosi di un tumore frequente può essere determinata da più fattori. Va sottolineato che le differenze tra tumori rari e frequenti un anno dopo la diagnosi sono limitate, ma si amplificano con il passare del tempo dalla diagnosi: trattamenti per i tumori rari meno efficaci di quelli disponibili per i tumori frequenti, differenze nella distribuzione per stadio alla diagnosi e diversi comportamenti biologici e nella storia naturale di questi tumori possono esserne la causa. Inoltre, è necessario considerare che i tumori rari includono molti tumori con una cattiva prognosi (sopravvivenza relativa a 5 anni inferiore al 50%), quali i tumori del distretto testa e collo, dell'esofago, dell'intestino tenue, dell'ovaio, del sistema nervoso centrale, delle vie biliari, del fegato, della pleura, il mieloma multiplo, la leucemia mieloide acuta, la leucemia linfatica acuta; al contrario, tra i tumori più frequenti vi sono sedi tumorali, quali la mammella femminile, la prostata e il colon-retto, caratterizzate da una buona prognosi.

Prevalenza

L'analisi della prevalenza, cioè di quante persone sono viventi con una progressiva diagnosi di tumore raro, ha permesso di stimare che circa 900.000 persone erano vive in Italia nel 2010 con la diagnosi di tumore raro. La prevalenza più elevata è stata osservata per i tumori rari ematologici (278 casi ogni 100.000 persone) e per i tumori rari del siste-

ma genitale femminile (265 casi ogni 100.000). La prevalenza dei tumori rari cutanei, dei tumori epiteliali rari del tratto digerente e dei tumori epiteliali rari della cavità toracica è risultata molto bassa (<10 per 100.000)

I dati di prevalenza sono stati analizzati per singolo tumore e in rapporto alla distanza dalla diagnosi (meno di 2 anni dalla diagnosi, tra 2 e 5 anni dalla diagnosi, e oltre i 5 anni dalla diagnosi). Conoscere il numero delle persone viventi con una diagnosi di tumore raro, suddiviso per distanza dalla diagnosi, è estremamente importante. Infatti ci fornisce elementi per programmare l'assistenza ai pazienti che, a seconda del tipo di tumore raro da cui sono affetti e del tempo dalla diagnosi, avranno differenti bisogni assistenziali.

L'alta prevalenza osservata per le malattie ematologiche rare e per i tumori rari ginecologici è dovuta all'elevata incidenza (la maggior parte delle malattie ematologiche sono rare e i tumori ginecologici hanno complessivamente tassi di incidenza abbastanza elevati) e alla loro buona prognosi. La bassa prevalenza dei tumori epiteliali rari del tratto digerente è dovuta alla bassa sopravvivenza osservata per la maggior parte dei tumori delle sedi tumorali incluse in questo gruppo (esofago, stomaco, intestino tenue, pancreas e fegato).

Conclusioni

Questa analisi ha confermato che i tumori rari sono un rilevante problema di sanità pubblica in Italia, fornendo, per la prima volta a livello nazionale, stime quantitative di un fenomeno già noto da tempo. La disponibilità di indicatori epidemiologici dettagliati per circa 200 tumori rari, alcuni dei quali risultano estremamente rari, ha permesso di definire per la prima volta quale sia l'impatto di questi tumori, sia dal punto di vista sanitario, per la programmazione di percorsi dedicati, sia dal punto di vista sociale, in quanto sono numerosi i pazienti e le famiglie che, per la frammentazione delle competenze o in mancanza di punti di riferimento, sono spesso costretti a onerosi spostamenti.

Come accade per la maggior parte delle malattie rare, la presa in carico dei soggetti con tumore raro è spesso difficile e complessa. Per la loro rarità, i pazienti colpiti da questi tumori incontrano maggiore difficoltà nell'ottenere una diagnosi adeguata e di conseguenza un trattamento idoneo.

La gestione clinica dei tumori rari richiede approcci multidisciplinari e come peraltro accade anche in molte altre forme oncologiche, più tempestiva è la diagnosi, migliore è in genere la prognosi. Accade spesso però che le professionalità e le competenze necessarie per la gestione di un tumore raro siano distribuite sul territorio e non presenti, spesso, in un unico centro clinico. Di qui il problema della frammentazione dell'assistenza alla base della migrazione sanitaria in ambito nazionale e internazionale con conseguenti costi sociali elevati.

Tutto questo può contribuire alle differenze di sopravvivenza osservate nei pazienti con tumore raro rispetto ai pazienti affetti da tumore frequente.

I ricercatori oggi si stanno concentrando sull'identificazione dei meccanismi molecolari che sono alla base dei tumori rari per cercare di capire se già esistono farmaci specificamente orientati a bloccarli o per arrivare magari a disegnare nuovi trattamenti *ad hoc*. La ricerca sui tumori rari però è difficile: data la rarità del tumore non sempre è

possibile raccogliere casistiche sufficienti per arrivare a risultati davvero attendibili, in quanto le ricerche riguardano casistiche poco numerose e quindi spesso poco conclusive per le strategie di cura, che possono richiedere quindi un maggior tempo per la validazione. Le ridotte conoscenze sull'argomento causano in definitiva soventi incertezze nelle decisioni cliniche.

Questi dati possono essere rilevanti per i sanitari coinvolti nel trattamento e per i decisori. Politici e operatori sanitari possono trovare informazioni utili per pianificare e pensare a come riorganizzare i servizi di assistenza sanitaria per i tumori rari in Italia, rispondendo ai diversi bisogni incontrati nella gestione di questi pazienti, quali, ad esempio, organizzazione dei servizi sanitari, con percorsi dedicati, e registrazione di nuovi farmaci.

Bibliografia

AIRTUM Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2015. I tumori rari in Italia. *Epidemiol Prev* 2016; 40 (1), Suppl. 2: 1-120.

8° Rapporto sulla condizione assistenziale dei malati oncologici. Realizzato da FAVO. Mediateca S.r.l., Tipografia Rodolfo Bartolotta S.r.l., maggio 2016.

7 Neoplasie per singole sedi

Mammella

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 2,4% fino a 49 anni (1 donna su 42), del 5,5% tra 50 e 69 anni (1 donna su 18) e del 4,7% tra 70 e 84 (1 donna su 21).^{Tabella 4 e 14} 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 e 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 e 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 estroprogestinici sintetici ad attività androgenica; aumentato rischio nelle donne che assumono contraccettivi orali.
- **Fattori dietetici e metabolici:** l'elevato consumo di alcool e di grassi animali e 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 gli-

cidico (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 a una dieta equilibrata (tipo mediterranea), si potrebbe ridurre il rischio di sviluppo di carcinoma mammario¹ 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 dei 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%.²

Incidenza

Si stima che nel 2016 verranno diagnosticati in Italia circa 50.000 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 (30%) è un tumore mammario.^{Tabella 6} 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 ≥ 70 anni (21%).^{Tabella 7}

Il trend di incidenza del tumore della mammella in Italia appare stabile mentre continua a calare, in maniera significativa, la mortalità (-1,3% per anno). Analizzando le fasce di età più giovani, si osserva che nelle under 35 l'incidenza è stabile e la mortalità in lieve calo, anche se non significativo; anche nella fascia di età 35-44 l'incidenza appare stabile ma qui la mortalità cala in maniera significativa (-2,8% per anno). L'ampliamento della popolazione target dello screening mammografico in alcune Regioni (tra cui Emilia Romagna e Piemonte) rende ragione dell'aumento significativo dell'incidenza nella classe di età 45-49, dove peraltro la mortalità si mantiene stabile. Interessante invece il calo dell'incidenza e della mortalità della fascia di età oggetto di screening sul territorio nazionale (50-69 anni): l'incidenza cala dello 0,6% per anno e la mortalità dell'1,9%. Stabili le curve di incidenza e mortalità nelle ultrasessantenni.^{Tabella 21, Figure 19A-F}

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 ≥ 50 anni, e prevalentemente per i tumori ormonoresponsivi, è stata messa in relazione alla riduzione di prescrizioni di terapia ormonale sostitutiva in menopausa³ dopo la pubblicazione dei

risultati dello studio WHI⁴ (che avevano evidenziato un'aumentata incidenza di tumori invasivi mammari e di malattie cardiovascolari con l'uso di una terapia ormonale contenente estrogeni-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,⁵ che nella seconda metà degli anni '90 hanno interessato ampie aree del Paese. Le differenze tra macro-aree osservate nel periodo 2008-2012,^{Tabella 22-23} che confermano una maggiore incidenza al Nord (126,9 casi/100.000 donne) rispetto al Centro (111,2 casi/100.000 donne) e al Sud-Isole (98,9 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 2013 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 11.939 decessi (fonte ISTAT).⁶ È la prima causa di morte nelle diverse età della vita, rappresentando il 29% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 16% dopo i 70 anni.^{Tabella 10} Dalla fine degli anni '90 si osserva una moderata, ma continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-1,3%/anno), attribuibile alla maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce e quindi all'anticipazione diagnostica e anche ai progressi terapeutici.^{Tabella 21, Figura 19A} Le differenze di mortalità osservate tra le diverse macro-aree italiane^{Tabella 24-25} sono abbastanza limitate, con un tasso standard di 24,9 casi ogni 100.000 al Nord, 21,5 casi al Centro e 23,1 casi al Sud-Isole.

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore della mammella in Italia è pari all'85,5%, più elevata rispetto alla media europea (81,8%), ma anche rispetto al Nord Europa (84,7%).^{Tabella 17-18} Nei Paesi del Sud Europa, tra cui l'Italia, non presenta eterogeneità elevata tra fasce di età: la sopravvivenza a 5 anni è pari a 87,7% nelle donne giovani (15-44 anni), 89,3% tra le donne in età 45-54 anni, 87,7% tra le donne in età 55-64, 84,6% tra le donne in età 65-74 anni, leggermente inferiore, 76,0, tra le donne anziane (75+).^{Tabella 19}

Si evidenziano livelli leggermente inferiori nel Meridione: Nord Italia (85-87%), Centro (86%) e Sud (81%).^{Tabella 26}

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 (maschi e femmine).^{Figura 5} 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).^{Tabella 27}

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,⁷ con una diminuzione degli interventi di mastectomia⁸ e con una modesta e del tutto accettabile quota di *overdiagnosis*.^{9,10} L'aumento di diagnosi di forme in stadio iniziale legato allo screening ha contribuito anche, unitamente ai progressi terapeutici e alla diffusione della terapia sistemica adiuvante,¹¹ alla costante riduzione della mortalità per carcinoma mammario rilevata in Italia dalla fine degli anni '80. Tabella 21, Figura 19A 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 (vedi Capitolo 11).¹²

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

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

È disponibile sul sito di AIOM (www.aiom.it) la Linea Guida sul carcinoma della mammella.

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 un'opzione per le pazienti con recettori ormonali positivi, valutando il bilancio tra benefici attesi (riduzione di incidenza di forme *in situ* e invasive) e potenziali rischi di effetti collaterali.

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 a 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 $\geq 1\%$).

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 e può essere presa in considerazione nelle donne non pretrattate con chemioterapia, ma le evidenze di beneficio sono in tal caso meno solide, unite ad un rischio aumentato di vampate di calore, disordini dell'umore, osteoporosi e fratture.^{13,14} Continuare il tamoxifene dopo i 5 anni può essere preso in considerazione in situazioni specifiche (ATLAS,¹⁵ aTTom¹⁶).

Nelle donne in postmenopausa gli inibitori dell'aromatasi sono considerati i farmaci di prima scelta¹⁷ come monoterapia per 5 anni oppure in sequenza, dopo 2-3 anni di tamoxifene, per 5 anni complessivi di terapia ormonale. Nelle donne in postmenopausa che hanno completato 5 anni di tamoxifene adiuvante, continuare la terapia ormonale con altri 5 anni di letrozolo determina un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia, sia nelle donne con linfonodi ascellari negativi sia positivi alla diagnosi^{18,19} e un vantaggio in riduzione del rischio di morte nelle donne con linfonodi ascellari positivi. Il trattamento con 5 anni di letrozolo dopo 5 anni di tamoxifene adiuvante è risultato vantaggioso sia nelle donne in postmenopausa sia nelle donne in premenopausa alla diagnosi.²⁰

La **chemioterapia adiuvante** è indicata in tutte le donne con bassi livelli di recettori ormonali (ER $< 10\%$) ed 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 un'attenta valutazione dei fattori di rischio e degli altri parametri biologici. La polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia. In generale i regimi sequenziali antracicline \rightarrow taxani (con una durata totale di 18-24 settimane) sono i trattamenti di scelta anche se, vista l'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.²¹

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.²² È preferibile che il trastuzumab sia iniziato in contemporanea all'inizio del taxano.

• **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^{23,24} e a 30-45 mesi nelle forme HER2-negative con recettori ormonali positivi.²³⁻²⁵ La scelta del trattamento sistemico richiede un'attenta valutazione dei parametri biologici e delle caratteristiche del tumore, oltre che della situazione psico-fisica della donna:

- L'ormonoterapia trova indicazione nei tumori con recettori ormonali positivi, in presenza di una malattia indolente: tamoxifene+LHRH in premenopausa; inibitori dell'aromatasi o fulvestrant in postmenopausa. Nelle pazienti in postmenopausa, dopo progressione di malattia durante o dopo una terapia con antiaromatasi non steroidei (anastrozolo o letrozolo), l'aggiunta di everolimus ad exemestane determina un vantaggio in sopravvivenza libera da progressione.²⁵
- La chemioterapia trova indicazione nel caso di malattia con recettori ormonali negativi e nel caso di malattia aggressiva: cioè con breve intervallo libero da malattia, oppure in presenza di crisi viscerale (ad esempio: linfangite polmonare diffusa), oppure con metastasi viscerali multiple o compromissione funzionale d'organo. Trova inoltre indicazione in pazienti con tumore mammario a recettori ormonali positivi

che non rispondano più alla terapia ormonale. In generale la monochemioterapia è il trattamento di scelta. I regimi di combinazione sono da preferire in presenza di malattia aggressiva qualora 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 una terapia anti-HER2 associata a chemioterapia oppure, se in postmenopausa e in assenza di indicazioni alla chemioterapia, una terapia anti-HER2 associata a ormonoterapia: il trattamento va continuato sino a progressione di malattia. Alla progressione, il mantenimento del blocco di HER2 è al momento la strategia migliore.
- Nelle pazienti in ripresa di malattia, la combinazione di due anticorpi monoclonali (trastuzumab e pertuzumab), associata a docetaxel e somministrata come prima linea di terapia della fase metastatica, permette di ottenere sopravvivenze libere da progressione e globali significativamente più lunghe rispetto al solo trastuzumab e docetaxel, come evidenziato nello studio CLEOPATRA.²⁴ Il 90% delle pazienti arruolate in questo studio clinico non aveva ricevuto tuttavia trastuzumab in adiuvante e il 10% delle pazienti arruolate che lo aveva ricevuto doveva avere avuto una ripresa di malattia dopo 12 o più mesi dal termine di trastuzumab adiuvante.
- Nei casi di controindicazione alla somministrazione di docetaxel come chemioterapico, può essere utilizzato il paclitaxel in associazione a pertuzumab e trastuzumab.²⁶
- In donne in postmenopausa in ricaduta di malattia HER2-positiva e nelle quali la chemioterapia non è indicata, può essere preso in considerazione un trattamento con trastuzumab o lapatinib in associazione a ormonoterapia (anastrozolo o letrozolo).^{27,28}
- Nelle pazienti con malattia HER2-positiva in ripresa durante trastuzumab adiuvante o entro 6 mesi dal termine del trastuzumab adiuvante, è indicato un trattamento con T-DM1, che ha evidenziato nello studio EMILIA²⁹ un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale rispetto a lapatinib e capecitabina.
- Nelle pazienti con metastasi ossee è indicato un trattamento con bifosfonati o con denosumab;³⁰ nei casi di ipercalcemia neoplastica sono indicati i bifosfonati.
- In fase metastatica, la radioterapia e la chirurgia trovano indicazioni in situazioni particolari, quali la sindrome da compressione midollare, con finalità palliative e in casi selezionati, quali localizzazioni singole o malattia oligometastatica, con finalità curative.

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: 1037-48.
2. Melchor L, Benitez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet* 2013; 132: 845-63.
3. Ravdin PM, Cronin KA, Howlander N, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in United States. *N Engl J Med* 2007; 356: 1670-4.
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: 321-33.
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: 350-5.
6. 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: 423-7.

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: 858-65.
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: 1784-92.
12. Osservatorio Nazionale Screening: <http://www.osservatorionazionale screening.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-negative, 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: 805-16.
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): Abstr 5.
17. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386: 1341-52.
18. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA.17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1262-71.
19. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifen. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1948-55.
20. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol* 2013; 24: 355-61.
21. 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; 385: 1863-72.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. 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.
26. Dang C, Iyengar N, Dako F, et al. Phase II study of paclitaxel given once per week along with trastuzumab and pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 442-7.
27. Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastuzumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5529-37.
28. Johnston S, Phipps J, Pivrot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5538-46.
29. Verma S, Miles D, Gianni L. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367: 1783-91.
30. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, 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: 5132-9.

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.¹ 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, una 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%).^{2,3} 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.⁴

Incidenza

Il tumore della prostata è attualmente la neoplasia più frequente tra i soggetti di sesso maschile^{Tabella 6} e rappresenta oltre il 20% di tutti i tumori diagnosticati a partire dai 50 anni di età.^{Tabella 7} L'incidenza del carcinoma prostatico ha mostrato un trend in crescita fino al 2003,^{Tabella 21, Figura 22} 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 2016 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),^{Tabelle 22-23} dato anch'esso riferibile alla diversa distribuzione geografica di molteplici fattori, *in primis* la diffusione del test del PSA.

Mortalità

Nel 2013 si sono osservati 7.203 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.^{Tabelle 9-10} Si tratta comunque di una causa di morte in costante diminuzione (-2,5% per anno) da oltre un ventennio.^{Tabella 21, Figura 22} A conferma del diverso ruolo giocato dall'anticipazione diagnostica, legata a 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 15/16 decessi ogni 100.000 abitanti/anno.^{Tabelle 24-25}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni degli uomini con tumore della prostata in Italia è pari a 88,6%, più elevata rispetto alla media europea (83,4%), ma anche rispetto al Nord Europa (85,0%).^{Tabella 17-18} I Paesi del Sud Europa, tra cui l'Italia, presentano valori elevati tra i pazienti più giovani, passando da 90,2 tra 45 e 54 anni a 52,6 tra i più anziani (75+).^{Tabella 19}

Per i pazienti in vita dopo 1 e 5 anni l'aspettativa di vita si mantiene stabile. 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 al 78% al Sud, dati standardizzati per età).^{Tabella 26}

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 viene riscontrata 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)^{Tabella 27} 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 la 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'explorazione digitale o che si associno sintomi. Tuttavia, data la scarsa specificità del dosaggio del PSA, valori elevati di tale marcatore possono essere ascrivibili a condizioni diverse rispetto alla neoplasia (ad esempio prostatiti, recente agobiopsia) così come può anche verificarsi, se pur in una percentuale minore di casi, che pazienti affetti da carcinoma prostatico non presentino valori di PSA elevati. Inoltre, data la natura indolente e 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 nordamericano (PLCO) non ha evidenziato un beneficio sulla mortalità dello screening,⁵ mentre lo studio europeo (ERSPC)⁶ 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 sovradiagnosi. Nel Capitolo "PSA: impatto sulla riduzione della mortalità per carcinoma della prostata" è rappresentata una descrizione delle evidenze scientifiche ad oggi disponibili su questo tema.

Terapia

La valutazione dei fattori prognostici legati alla neoplasia (stadio, grado di Gleason e livelli di PSA), l'età, le comorbilità 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:⁸ 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 digitale 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 con terapia ormonale di deprivazione androgenica, per i carcinomi a rischio intermedio. Nei pazienti a rischio intermedio-alto (rischio di recidiva locale superiore al 40%) possono essere indicati un trattamento radioterapico esterno e/o una terapia di deprivazione androgenica 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 LHRH) e antiandrogeni non steroidei. Il blocco androgenico totale può essere ottenuto chirurgicamente, mediante orchietomia bilaterale, oppure attraverso un trattamento di combinazione con agonisti dell'LHRH e anti-androgeni non steroidei.

Recentemente i risultati di tre studi clinici randomizzati suggeriscono che la terapia di deprivazione androgenica (ADT) più chemioterapia precoce a base di docetaxel possa migliorare la sopravvivenza globale negli uomini con carcinoma della prostata metastatico sensibile alla castrazione rispetto alla sola terapia di deprivazione androgenica. Nel trial STAMPEDE,⁹ 2.962 uomini sono stati assegnati in modo casuale a uno dei quattro diversi regimi di trattamento: ADT, ADT più docetaxel, ADT più docetaxel più acido zoledronico, o ADT più solo acido zoledronico. Ad un follow-up mediano di 43 mesi, docetaxel più ADT ha migliorato significativamente la sopravvivenza globale rispetto alla sola ADT (sopravvivenza mediana 81 contro 71 mesi, HR 0,78, 95% CI 0,66-0,93). Non c'era alcun ulteriore miglioramento con l'aggiunta di acido zoledronico al docetaxel più ADT (mediana 76 contro 71 mesi con la sola ADT, HR 0,82, 95% CI 0,69-0,97). Non vi era alcuna differenza significativa nella sopravvivenza globale tra sola ADT rispetto ad ADT più acido zoledronico. Nello studio CHAARTED,¹⁰ 790 uomini con cancro alla prostata ormono-sensibile non precedentemente trattati con evidenza radiologica di metastasi ossee sono stati assegnati in modo casuale a ADT più docetaxel o a sola ADT. Ad un follow-up mediano di 29 mesi, la sopravvivenza globale è risultata significativamente aumentata con la terapia chemio-ormonale rispetto alla sola ADT (mediana 58 contro 44 mesi, HR 0,61, 95% CI 0,47-0,80). Nello studio GETUG-AFU 15,¹¹ 385 uomini sono stati randomizzati ad ADT più docetaxel o sola ADT. Ad un follow-up mediano di 84 mesi, la sopravvivenza globale è risultata aumentata con la terapia chemio-ormonale rispetto alla sola ADT, ma la differenza non ha raggiunto la significatività statistica (mediana 62 mesi rispetto a 49, HR 0,88, 95% CI 0,68-1,14).

Infine una recente metanalisi ha valutato in maniera combinata i risultati di questi trial clinici confermando che l'aggiunta di docetaxel allo standard di cura (ADT) migliora la sopravvivenza nei pazienti con malattia misurabile (M1). Infatti l'hazard ratio di 0,77 ($p < 0,0001$) si è tradotto in un miglioramento assoluto nella sopravvivenza a 4 anni del 9%. Viceversa, nei pazienti con malattia non misurabile (M0) non si è dimostrata alcuna evidenza di beneficio in termini di sopravvivenza globale dall'aggiunta di docetaxel (HR = 0,87; $p = 0,218$). Alla luce di queste evidenze, l'aggiunta di docetaxel ad ADT deve essere presa in considerazione come cura standard per gli uomini con cancro alla prostata ormono-sensibile M1 che iniziano il trattamento per la prima volta.¹²

Il ricorso all'ormonoterapia in prima linea consente solitamente di ottenere un controllo della malattia per un tempo compreso tra i 18 e 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 ormono-refrattaria 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.¹³ 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.¹⁴

Recentemente l'abiraterone in combinazione con prednisone è stato utilizzato in uno studio randomizzato di fase III 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.¹⁵

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

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.¹⁶ 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 (HR 0,90; 95% CI 0,76-1,06; p = 0,212).¹⁷

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.¹⁸ L'efficacia di enzalutamide è stata valutata anche nel setting pre-docetaxel nello studio di fase III PREVAIL che ha coinvolto oltre 1.700 pazienti mostrando un vantaggio significativo sia in termini di sopravvivenza libera da progressione radiologica di malattia ($p < 0,0001$) sia di sopravvivenza globale ($p < 0,0001$).¹⁹

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.²⁰

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 da FDA, EMA, e più recentemente 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, $p = 0,008$).²¹

I difosfonati 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.^{22,23} Tra i difosfonati 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 e 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).²⁴

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 un 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 (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.²⁵

Bibliografia

1. Cauchi C, Saracino B, Lopez M, Bonadonna G. Carcinoma della prostata. In: Lopez M. Oncologia medica pratica, III Edizione, Società Editrice Universo, Roma, 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, 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: 1310-9.
6. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360: 1320-8.
7. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. for the 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
9. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 1163.
10. Patrick-Miller LJ, Chen YH, Carducci MA, et al. Quality of life (QOL) analysis from CHAARTED: Chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer (E3805). American Society of Clinical Oncology meeting, 2016; Abstract 5004.
11. Gravis G, Fizazi K, Joly F, et al. Androgen-deprivation therapy alone or with docetaxel in non-castrate metastatic prostate cancer (GETUG-AFU 15): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 149.
12. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, et al. for the STOp-CaP Steering Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016; 17 (2): 243-56. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00489-1.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. Loriot Y, Miller K, Sternberg CN, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skele-

- tal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 509.
20. 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.
21. 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; 377 (9768): 813-22.
22. Oefelein MG, Ricchiuti WS, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 168: 1005-7.
23. Smith MR. Bisphosphonates to prevent skeletal complications in men with metastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 170: 55-7.
24. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al; Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormonerefractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 1458-68.
25. 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; 32 (11): 1143-50.

Polmone

Fattori di rischio

Il fumo di sigarette è senza dubbio il più rilevante fattore di rischio per l'insorgenza di un carcinoma del polmone: ad esso, infatti, è attribuibile l'85-90% di tutti i tumori polmonari. Come dimostrato da importanti studi epidemiologici, il rischio aumenta con il numero 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 aumenta ulteriormente fino a 20 volte nei forti fumatori (oltre le 20 sigarette al giorno). Importanti studi hanno anche dimostrato che la sospensione del fumo di sigarette, anche dopo molti anni di fumo, produce nel tempo una forte riduzione del rischio.¹

I non fumatori esposti al fumo passivo (vale a dire l'inalazione involontaria di sostanze provenienti dal fumo di altre persone) 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 e in particolare dei polimorfismi genici è stato argomento di studio negli ultimi anni: va sottolineato però che, pur essendo presente in una minoranza di casi una componente ereditaria, rimane, in ogni caso, preponderante il peso del fumo, dei fattori occupazionali e ambientali.²

Incidenza

Nel 2016 sono attese in Italia oltre 40.000 nuove diagnosi di tumore del polmone, delle quali oltre il 30% inciderà 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 e il 6% nelle femmine.^{Tabella 6} Si calcola che attualmente un uomo su 10 e una donna su 38 possa sviluppare un tumore del polmone nel corso della vita.^{Tabella 4} Nel nostro Paese le neoplasie del polmone nei maschi, nel periodo 2008-2012, sono state leggermente più frequenti nelle Regioni settentrionali (68,9 casi/100.000 abitanti) rispetto a quelle centrali (64,5 casi/100.000 abitanti) e a quelle meridionali (65,8/100.000 abitanti). Nelle femmine, invece, il divario di incidenza fra le Regioni settentrionali e quelle

meridionali è molto più marcato, con un tasso di 23,1 casi/100.000 abitanti al Nord, di 21,1/100.000 abitanti al Centro e di 14,4/100.000 abitanti al Sud.^{Tabella 22-23} I casi diagnosticati nel periodo 2008-2012 con conferma cito-istologica costituiscono circa tre quarti della casistica: di questi il 39% è rappresentato da adenocarcinomi (34% tra gli uomini e 49% tra le donne), il 21% da carcinomi squamosi (25% tra gli uomini e 12% 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 il 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 femmine è molto raro prima dei 50 anni (2% di tutte le diagnosi di tumore), è la quarta neoplasia fra i 50 e i 69 anni (7%) e la terza al di sopra dei 70 anni (7%).^{Tabella 7}

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 marcata riduzione dell'abitudine al fumo), pari a -2,0%/anno negli anni più recenti. A questa tendenza fa purtroppo riscontro un aumento dei nuovi casi tra le donne (+2,6%/anno dal 1999 al 2016).^{Tabella 21, Figure 15A-B e 16A-B}

Mortalità

Nel 2013 sono state registrate in Italia 33.483 morti per tumore del polmone (ISTAT). Nel corso della vita, un uomo ogni 11 e una donna ogni 46 corrono, secondo gli attuali dati, il rischio di morire per tumore del polmone.^{Tabella 11} Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte per tumore nei maschi (il 26% del totale delle morti oncologiche) e la terza causa nelle femmine, dopo mammella e colon-retto (11% del totale delle morti oncologiche).^{Tabella 9} 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 14% dei decessi per tumore tra i giovani (0-49 anni), del 30% tra gli adulti (50-69 anni) e del 26% tra gli ultrasessantenni. Nelle donne, è la seconda causa di morte per neoplasia nelle fasce di età 0-49 e 50-69 anni (rispettivamente il 9% e il 14%) e la terza causa nelle ultrasessantenni (11%).^{Tabella 10} I tassi di mortalità osservati nelle varie aree geografiche nazionali non evidenziano nei maschi un marcato gradiente Nord-Sud con un tasso per 100.000 abitanti di 58,2 al Nord, di 54,4 al Centro e di 57,8 al Sud; tra le femmine si osserva un moderato gradiente Nord-Sud, con un tasso per 100.000 abitanti rispettivamente, del 16,9, 15,2 e 11,5.^{Tabella 24-25} Anche per la mortalità come per l'incidenza, l'analisi degli andamenti temporali conferma un decremento nei maschi (-2,6%/anno nel periodo più recente) e un costante incremento nelle femmine (+2,0%/anno nel periodo 1999-2016). 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.^{Tabella 21, Figure 15A-B e 16A-B}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del polmone in Italia è pari a 14,3%, più elevata rispetto alla media europea (13,0%), ma anche rispetto al Nord Europa (12,2%).^{Tabella 17-18} I Paesi del Sud Europa, tra cui l'Italia, presentano valori elevati tra i pazienti più giovani, passando da 24,2% tra i 15 e 44 anni a 7,3% tra i più anziani (75+).^{Tabella 19}

Non si registrano differenze significative nella sopravvivenza a 5 anni nelle varie aree del nostro Paese, con percentuali del 13%, 14%, 14% e 11% fra i maschi e del 17%, 17%, 19% e 15% tra le femmine, rispettivamente nelle Regioni del Nord-Ovest, Nord-Est, Centro e Sud (dati standardizzati per età).^{Tabella 26}

Prevalenza

In considerazione della frequente diagnosi in stadio avanzato e della limitata efficacia dei trattamenti, il tumore del polmone rimane 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 (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-Isola.^{Tabella 27}

Diagnosi precoce

Alcuni esami diagnostici di semplice esecuzione, quali la radiografia del torace e l'esame citologico dell'espettorato, quando utilizzati con finalità di screening (vale a dire in soggetti apparentemente sani, senza alcun sintomo o segno di malattia) hanno dimostrato una scarsa sensibilità e non sono stati capaci di produrre una significativa riduzione della mortalità.^{4,5} 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.⁶ Uno studio intrapreso nel 2002 dal National Cancer Institute statunitense (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.⁷ Le conclusioni dello studio sono estremamente incoraggianti, ma non ancora sufficienti per raccomandare la TC spirale come procedura di screening di routine nei forti fumatori. Nei pazienti a rischio elevato (età superiore a 50 anni, oltre 20 sigarette al giorno, e lunga esposizione al fumo), dovrebbe essere presa in considerazione la partecipazione a studi clinici o programmi di screening condotti presso istituzioni con elevato volume e adeguata esperienza. 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 screening⁸ e 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 per i pazienti con neoplasia polmonare sono determinate dal tipo istologico (a piccole cellule o non a piccole cellule) e dallo stadio (estensione di malattia), e sono rappresentate dalla chirurgia, dalla radioterapia e dalla terapia medica. Quest'ultima si avvale oggi non solo di farmaci chemioterapici, ma anche, in casi opportunamente selezionati, di farmaci a bersaglio molecolare.

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

La chirurgia è il trattamento di scelta per i tumori in stadio iniziale; l'utilizzo di chemioterapia adiuvante (vale a dire somministrata dopo l'intervento chirurgico) 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, ma anche in quelli con malattia localmente avanzata (quindi non operabile), in associazione alla chemioterapia.⁹

Nel 2008, una metanalisi ha confermato che la chemioterapia produce un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto nei pazienti affetti da tumore del polmone in fase metastatica.¹⁰ La chemioterapia, in particolare con l'associazione del cisplatino o del carboplatino con un secondo farmaco di cosiddetta "nuova generazione" (gemcitabina, pemetrexed, docetaxel, paclitaxel, vinorelbina), è l'attuale standard di trattamento nei pazienti con Performance Status 0-1 (vale a dire senza sintomi o con sintomi che non costringano il paziente a letto). La chemioterapia 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 dodici mesi.¹¹ Uno studio randomizzato che confrontava due diverse combinazioni (cisplatino + gemcitabina e cisplatino + pemetrexed) ha confermato l'efficacia sovrapponibile dei due regimi nell'intera popolazione di pazienti in studio. Tuttavia, la combinazione di cisplatino e pemetrexed dimostrava una maggior efficacia nei pazienti con tumore ad istologia non squamosa, mentre la combinazione di cisplatino e gemcitabina dimostrava una maggior efficacia nei pazienti con tumore ad istologia squamosa.¹²

Il bevacizumab, anticorpo monoclonale diretto contro il VEGF (fattore di crescita che stimola l'angiogenesi, vale a dire la formazione di nuovi vasi sanguigni), 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 l'aggiunta del bevacizumab sia associata ad un incremento di circa due mesi della sopravvivenza mediana rispetto alla sola chemioterapia.¹⁴

In seguito ai risultati positivi di un largo studio randomizzato,¹³ è possibile prendere in considerazione, per i pazienti che abbiano completato quattro cicli di chemioterapia con cisplatino e pemetrexed e nei quali la malattia sia controllata dal trattamento, la cosiddetta terapia di mantenimento (vale a dire prosecuzione del trattamento con il solo pemetrexed).

Di attuale grande interesse è l'impiego di alcuni farmaci a bersaglio molecolare.

È stato dimostrato che la presenza di mutazioni, in particolare a livello dell'esone 19 o 21, del gene codificante per l'EGFR (il recettore per il fattore di crescita dell'epidermide) predice elevate percentuali di risposta (intorno al 70% dei casi) e sopravvivenze mediane

superiori a 20 mesi con l'utilizzo di inibitori orali di tirosinchinasi.^{15,16} Tali mutazioni, particolarmente frequenti in pazienti asiatici, donne, non fumatori e con adenocarcinoma, sono state riscontrate in circa il 10-15% 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 della percentuale 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 e affermando il ruolo di questi farmaci come trattamento di prima linea nei pazienti con le mutazioni attivanti.¹⁷⁻¹⁹

Analogamente, la presenza del gene di fusione ALK-EML4, presente in circa il 4% di pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (soprattutto adenocarcinomi), codifica per un recettore costitutivamente attivato. Il crizotinib, un inibitore di tirosinchinasi, ha determinato risposte obiettive intorno al 60% e sopravvivenze libere da progressione (PFS) intorno ai 10 mesi nei pazienti con la fusione ALK-EML4.²⁰ 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.²¹ 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.²²

Va sottolineato che, sia per i casi caratterizzati da mutazione di EGFR sia per i casi caratterizzati dal riarrangiamento del gene ALK, negli ultimi anni sono stati ottenuti importanti risultati con farmaci sperimentali capaci di ottenere risposte e controllo di malattia anche dopo il fallimento della precedente terapia con i farmaci descritti sopra (gefitinib, erlotinib e afatinib nel caso di EGFR, crizotinib nel caso di ALK). L'eventuale accesso a sperimentazioni cliniche e la futura disponibilità di tali farmaci nella pratica clinica aumentano le possibilità terapeutiche per tali pazienti.

Recentemente sono stati ottenuti, anche nel tumore del polmone, risultati molto rilevanti con l'impiego di farmaci immunoterapici, che agiscono stimolando l'attivazione del sistema immunitario del paziente contro le cellule tumorali. In particolare, il nivolumab (anticorpo monoclonale anti-PD1) è stato il primo farmaco di tale classe a dimostrare un prolungamento della sopravvivenza, quando impiegato come trattamento di seconda linea in pazienti con tumore del polmone ad istologia squamosa (nei quali è già disponibile nella pratica clinica) e con tumore ad istologia non squamosa.^{23,24} Sono numerose, peraltro, le sperimentazioni cliniche attualmente in corso con i farmaci di questa classe e i risultati di tali studi contribuiranno a definire l'esatta collocazione di tali farmaci nella strategia terapeutica del tumore del polmone.

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 l'irradiazione cranica 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 (o carboplatino) 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.²⁵

Bibliografia

- Humphrey EW, et al. The American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology, 1995; 220-35.
- 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 MM, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011; 366: 1865-73.
- Boiselle PM. Computed tomography screening for lung cancer. *JAMA* 2013; 309: 1163-70.
- 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: 728-36.
- Schrump DS, et al. Non small cell lung cancer. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & practice of oncology, 9e, 2011; 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: 92-8.
- 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 nonquamous 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: 4493-8.
- 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: 3327-34.
- 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: 2385-94.
- Solomon BJ, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 2167-77.
- Brahmer J, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373(2): 123-35.
- Borghaei H, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (17): 1627-39.
- Krug LM, et al. Small cell and neuroendocrine tumors of the lung. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's. Cancer: Principles & practice of oncology, 9e, 2011; 76: 848-70.

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 alcool.¹ 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.² Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa.^{3,4} Circa un terzo dei tumori del colon-retto presenta caratteristiche di familiarità ascrivibile a suscettibilità ereditarie:⁵ 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.^{6,7} 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 autosomica-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.⁸

Incidenza

Sono stimate circa 52.000 nuove diagnosi di tumore del colon-retto nel 2016. Secondo i dati AIRTUM, tra gli uomini si trova al terzo posto, preceduto da prostata e polmone (13% di tutti i nuovi tumori), tra le donne al secondo posto, preceduto dalla mammella, con il 13%.^{Tabella 6} 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 4% e il 17% nelle donne.^{Tabella 7} 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 anni passati. Il trend temporale per gli uomini è passato da un andamento in crescita fino alla metà degli anni Duemila (+2,2% nel periodo 1999-2007) ad una successiva riduzione (-6,8%/anno dopo il 2007), effetti associati con l'attivazione dei programmi di screening organizzati e dei round cosiddetti di prevalenza. L'andamento è simile nel sesso femminile: si osserva un incremento (+2,1%/anno nel periodo 1999-2006) e successivamente una riduzione (-3,6%/anno).^{Tabella 21, Figure 11A-F} I confronti geografici nazionali mostrano valori omogenei nel Centro-Nord e inferiori al Sud sia nei maschi (Sud -15% rispetto al Nord) sia nelle femmine (Sud -12%),^{Tabella 22-23} anch'essi coerenti con la diversa presenza dei fattori precedentemente indicati.

Mortalità

Nel 2013 sono stati osservati 18.756 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),^{Tabella 9} e tra il secondo e terzo posto nelle varie età della vita.^{Tabella 10} La mortalità per questa patologia è in calo sia tra i maschi (-1,1%/anno) sia tra le femmine (-1,4%).^{Tabella 21, Figure 11A-F} 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 23,3, 23,7, 22,4 per i maschi e 13,6, 13,3, 14,0 per le femmine.^{Tabelle 24-25}

Sopravvivenza

Il carcinoma del colon-retto presenta una prognosi sostanzialmente favorevole. La sopravvivenza a 5 anni in Italia è pari a 60,8% per il colon e 58,3% per il retto, più elevata rispetto alla media europea (50,7% e 55,8% rispettivamente), ma simile al Nord Europa (59,0% e 59,5% rispettivamente).^{Tabelle 17-18} Nei Paesi del Sud Europa, tra cui l'Italia, presenta valori elevati tra i pazienti giovani, passando da 63,9% (colon) e 62,3% (retto) tra 15 e 44 anni a 50,3% (colon) e 44,1% (retto) tra gli anziani (75+).^{Tabella 19} 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.^{Tabella 26}

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.^{Figura 5} 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).^{Tabella 27}

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.⁹

Terapia

La chirurgia è il più comune trattamento per il carcinoma del colon-retto.¹⁰ 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.^{11,12} 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.¹³ 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 con la 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.¹⁴ 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,¹⁵⁻²⁶ 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 mutazioni 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.²² 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.²³ 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).²⁴ 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).²⁵ 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 in sopravvivenza (29,8 vs 25,8 mesi). Di particolare interesse l’attività del regime di chemioterapia a tre farmaci nei pazienti con mutazione di BRAF.^{26,27} 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.²⁸ 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.²⁹ 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.³⁰ Il 4-5% dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico KRAS *wild type* presenta una positività per HER2. In questi pazienti, in progressione dopo più linee di terapia comprendenti anticorpi monoclonali anti-EGFR, un’interessante attività è stata osservata con la combinazione dei farmaci anti-HER2 trastuzumab e lapatinib.³¹ Iniziali studi di immunoterapia hanno evidenziato una promettente attività di anticorpi monoclonali anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) in pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico pretrattati con instabilità dei microsatelliti (MSI), che rappresentano circa il 4% di questa popolazione.^{32, 33}

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* preoperatoria rappresenta lo standard di trattamento, riducendo in maniera statisticamente significativa l’incidenza di recidive locali.³⁴⁻³⁷ L’introduzione dell’oxaliplatino in combinazione con la fluoropirimidina nella chemio-radioterapia preoperatoria non determina un aumento significativo delle risposte patologiche complete e pertanto ad oggi non trova indicazione nella pratica clinica.³⁸⁻⁴² L’impatto reale dell’aggiunta dell’oxaliplatino nel trattamento preoperatorio 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 preoperatorio e lo stadio patologico postchirurgia. In pazienti selezionati per estensione loco-regionale o per malattia metastatica (M1) sincrona con lesioni epatiche/polmonari resecabili può trovare indicazione la radioterapia *short course* preoperatoria integrata nel programma terapeutico.^{43,44}

Bibliografia

- Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2029-43.
- Marshall JR. Prevention of colorectal cancer: diet, chemoprevention and lifestyle. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37:73-82.
- Freeman HJ. Colorectal cancer risk in Crohn disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14:1810-1.
- Mellemkjaer L, Olsen JH, Frisch M, et al. Cancer in ulcerative colitis. *Int J Cancer* 1995; 60: 330-3.
- 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: 260-6.
- Ponz De Leon M, Benatti P, Rossi G, et al. Epidemiology of tumors of the colon and rectum. Ed. Ufficio Attività Grafiche, Modena, 2006.
- Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044-58.
- 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.
- Osservatorio Nazionale Screening, <http://www.osservatorionazionale screening.it/content/i-numeri-degli-screening>
- AIOM, Linea Guida, Carcinoma del colon-retto, 2015, www.aiom.it
- André 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.
- Schmoll HJ, Tabernero 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 N016968 (XELOXA). ASCO GI 2012, Abstract 388.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III study of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) compared with FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697-75.
- 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.
- 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, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 499-508.
- Sorich MJ, Wiese MD, 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; 26 (1): 13-21. doi: 10.1093/annonc/mdu378. Epub 2014 Aug 12.
- 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.
- 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.
- Lenz HJ, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. FOLFIRI or mFOLFOX6, combined with BV or CET, are 1st-line treat-

- ments for MCRC. The optimal antibody combination is unknown. Proc ESMO 2014, Abstr 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. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1306-15.
 28. 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: 303-12.
 29. 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.
 30. 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.
 31. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERA-CLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 238-46.
 32. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-20.
 33. Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS, et al. Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results. *J Clin Oncol* 2016; 34 Suppl, Abstr 3501.
 34. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-40.
 35. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-5.
 36. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-23.
 37. 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.
 38. 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.
 39. 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.
 40. 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.
 41. 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.
 42. 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: Abstr 3531.
 43. Van Gjin W, Marijnen CAM, Ntgated 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.
 44. 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

I tumori dello stomaco possono essere divisi topograficamente in due grandi categorie: tumori del cardias e tumori dello stomaco propriamente detto. Questi rappresentano due entità distinte da un punto di vista epidemiologico, biologico, genetico e clinico e necessitano, pertanto, di una trattazione separata all'interno dei diversi paragrafi.

Nell'ultimo decennio si è registrato un decremento di incidenza del cancro gastrico distale con un contemporaneo incremento delle neoplasie originate dal cardias e dalla giunzione gastro-esofagea, che rappresentano attualmente circa il 40% di tutti i tumori dello stomaco. I dati epidemiologici e morfologici, tuttavia, dimostrano che la maggior

parte degli adenocarcinomi della giunzione gastro-esofagea presenta elementi che li accomuna più all'adenocarcinoma dell'esofago che a quello gastrico.

Fattori di rischio

Non cardias

L'infezione da *Helicobacter pylori* (HP) rappresenta il principale fattore di rischio, soprattutto per i carcinomi di tipo intestinale dell'antro gastrico.¹ 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 e di cibi conservati con sale, nitrati e affumicatura sono associati ad un aumento del rischio.² 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.³ 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.⁴

Cardias

Il principale fattore di rischio per le neoplasie cardiali è rappresentato dalla malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE),⁵ mentre più dell'85% dei tumori della giunzione gastro-esofagea non si associa ad infezione da HP, al contrario delle neoplasie gastriche distali. La MRGE determina un'inflammatione cronica della mucosa esofagea distale e del cardias, attraverso la persistente esposizione di queste regioni agli acidi gastrici, favorendo l'insorgenza dell'esofago di Barrett, caratterizzato da metaplasia colonnare.

Altri fattori di rischio noti sono l'obesità, probabilmente per l'elevata incidenza di reflusso gastro-esofageo riscontrata nei soggetti obesi, e una dieta povera di fibre e ricca di carni rosse, cibi conservati sotto sale o caldi, in quanto questi favoriscono l'insorgenza di lesioni precancerose. Al contrario, una dieta ricca di frutta e verdure, vitamine A, C, E, oligoelementi quali betacarotene, selenio e fibre potrebbe avere un ruolo protettivo.

Incidenza

Quasi 13.000 nuovi casi di carcinoma gastrico sono attesi nel 2016, attualmente al sesto posto in ordine di incidenza sia tra gli uomini sia tra le donne (4% di tutti i tumori nei maschi e 4% nelle femmine).^{Tabella 6} Questo ordine di frequenza è per la quasi totalità da attribuire all'incidenza in età avanzata (oltre i 70 anni).^{Tabella 7} Si tratta di una forma tumorale la cui frequenza è in calo da tempo in entrambi i sessi:^{Tabella 21} -3,6 e -2,8% all'anno nell'ultimo periodo esaminato rispettivamente tra uomini e donne.^{Figure 10A-B} La presenza in Italia di un'area geografica tradizionalmente ad alto rischio (Appennino tosco-romagnolo e marchigiano) e di abitudini dietetiche protettive al Sud condiziona le differenze

territoriali osservate. Rispetto a un'incidenza annuale al Nord di 21,8 casi/100.000 abitanti nei maschi e di 11,0 nelle femmine, il Centro presenta un aumento del 9% negli uomini e del 14% nelle donne, mentre il Sud fa registrare una riduzione del 28% tra gli uomini e del 25% tra le donne.^{Tabella 22-23}

Mortalità

Nel 2013 sono state osservate 9.595 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,^{Tabella 9} con una presenza più incisiva nell'età medio-avanzata.^{Tabella 10} Negli ultimi anni la tendenza del fenomeno appare in netta diminuzione (-3,8%/anno nei maschi, -3,6% nelle femmine) analogamente a quanto avviene per l'incidenza.^{Tabella 21, Figure 10A-B} A livello nazionale i tassi più alti si osservano, coerentemente con i dati di incidenza, al Centro-Nord mentre le Regioni meridionali appaiono nettamente più protette (-32% nei maschi, -22% nelle femmine rispetto al Nord).^{Tabella 24-25}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore dello stomaco in Italia è pari al 32,4%, più elevata rispetto alla media europea (25,1%), ma anche rispetto al Nord Europa (21,9%).^{Tabella 17-18} Nei Paesi del Sud Europa, tra cui l'Italia, presenta valori decrescenti all'aumentare dell'età: la sopravvivenza a 5 anni è pari a 41,0% tra i giovani (15-44 anni) e a 22,1% tra gli anziani (75+).^{Tabella 19} Tra le diverse aree geografiche italiane non si osservano sostanziali differenze di sopravvivenza.^{Tabella 26}

Prevalenza

Quasi 73.000 persone (55% uomini) vivono in Italia con una diagnosi di carcinoma gastrico,^{Figura 5} 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 Nord-Ovest, 162 al Nord-Est, 180 al Centro) e 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

La chirurgia rappresenta il trattamento principale ad intento curativo nei pazienti con tumore dello stomaco distale e della giunzione gastro-esofagea. Purtroppo, ancora oggi il tasso di recidive loco-regionali o a distanza appare rilevante anche dopo chirurgia

radicale o, nella maggior parte dei casi, tali neoplasie sono più frequentemente diagnosticate in uno stadio localmente avanzato/metastatico.

Non cardias

La chirurgia (gastrectomia totale/subtotale) con linfadenectomia D2, che comprenda almeno 15 linfonodi, rappresenta il gold standard in caso di malattia localizzata o localmente avanzata operabile. Tale trattamento determina una riduzione delle recidive loco-regionali e della mortalità tumore-correlata rispetto alla linfadenectomia D1 anche nei risultati a lungo termine del Dutch trial, condotto su popolazione occidentale.⁶

Per quanto riguarda i trattamenti adiuvanti, diversi studi hanno investigato il ruolo della chemioterapia e della radioterapia in tale setting, da sole o in associazione. Nonostante i numerosi studi condotti nei Paesi occidentali, i risultati sono stati contrastanti e nella maggior parte dei casi non è stato possibile dimostrare un vantaggio significativo per la chemioterapia in termini di sopravvivenza globale o libera da malattia rispetto alla sola chirurgia. Tra i regimi chemioterapici che hanno mostrato un vantaggio in sopravvivenza globale ricordiamo la fluoropirimidina orale S1 nella popolazione asiatica (vantaggio del 10% in OS a 5 anni)⁷ e XELOX (CLASSIC trial: vantaggio del 15% in DFS a 3 anni).⁸ Diverse metanalisi sui dati della letteratura hanno evidenziato come la chemioterapia adiuvante produca una riduzione del rischio relativo di morte pari al 18% rispetto alla sola chirurgia con un beneficio in sopravvivenza globale del 5,8% a 5 anni e del 7,4% a 10 anni, indipendentemente dal tipo di regime chemioterapico impiegato.⁹ Attualmente, alla luce di tali dati, nei pazienti affetti da tumore gastrico in stadio II e III, sottoposti a trattamento chirurgico e linfadenectomia D2, è indicata una monochemioterapia adiuvante a base di fluoropirimidine o una combinazione secondo gli schemi FOLFOX o XELOX.

Il ruolo del trattamento combinato chemio-radioterapico dopo chirurgia radicale è ancora discusso. 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 sottoposti ad una chirurgia non ottimale (linfadenectomia D0 e D1)¹⁰ anche dopo 10 anni di follow-up.¹¹ Nei pazienti sottoposti a chirurgia ottimale (linfadenectomia D2), invece, lo studio ARTIST ha dimostrato che l'associazione della radioterapia riduce il rischio di recidiva rispetto alla sola chemioterapia a base di capecitabina/cisplatino, ma solo nel sottogruppo di pazienti con linfonodi positivi, mentre tale dato non è confermato negli altri sottogruppi.¹² Ulteriore conferma dell'importanza di una linfadenectomia adeguata deriva dai recenti risultati dello studio CRITICS¹³ (chemioterapia preoperatoria secondo schema EOX/ECX-chirurgia-chemio vs chemioradioterapia postoperatoria) che non dimostrano differenze in termini di OS tra i due trattamenti postoperatori dopo una linfadenectomia D2. Sulla base di tali dati, attualmente l'impiego della radio-chemioterapia adiuvante è suggerito per i pazienti che abbiano ricevuto una chirurgia subottimale (resezioni R1 o R2, linfadenectomia inadeguata).

In considerazione dell'elevata percentuale di recidiva dopo chirurgia ad intento curativo e della bassa compliance dei pazienti al trattamento chemioterapico adiuvante, è stata valutata l'efficacia della chemioterapia perioperatoria (pre e postchirurgica) nel carcinoma gastrico operabile rispetto alla sola chirurgia. I due studi di fase III conclusi in tale setting e rappresentati dallo studio MAGIC¹⁴ (ECF perioperatorio vs chirurgia da sola) e dallo studio FNLCC ACCORD 07¹⁵ (CDDP/5FU perioperatorio vs chirurgia da

sola) hanno dimostrato come il trattamento chemioterapico perioperatorio determini un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza globale rispetto alla chirurgia da sola, oltre a determinare un vantaggio significativo anche in termini di retrostadiazione del tumore e in termini di resezioni curative.

Cardias

Nonostante la chirurgia rimanga la principale modalità ad intento curativo per queste neoplasie, la maggior parte dei pazienti sottoposti a resezione R0 muore entro 2 anni dall'intervento, mentre per i pazienti con tumore localmente avanzato è spesso impossibile eseguire una resezione completa. Per tali motivi numerosi studi hanno valutato il ruolo dei trattamenti neoadiuvanti con l'utilizzo della chemioterapia, da sola o integrata al trattamento radiante.

Il ruolo della chemioterapia neoadiuvante nei pazienti con carcinoma della giunzione gastro-esofagea è supportato da diversi studi clinici randomizzati ed alcune metanalisi che mostrano, nell'adenocarcinoma operabile, un beneficio assoluto di circa il 7% nella sopravvivenza a 2 anni e una riduzione del rischio relativo del 10%. In particolare, lo studio del Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party del 2002 (MRC) ha randomizzato 802 pazienti potenzialmente operabili e con adenocarcinoma (66%) a ricevere o meno due cicli di chemioterapia neoadiuvante con cisplatino e 5-fluorouracile, mostrando che, per il braccio di CT neoadiuvante, la sopravvivenza a 2 anni è stata significativamente maggiore (43% versus 34% per la sola chirurgia), nonostante l'alta mortalità riscontrata (10-11%).¹⁶ I dati dello studio a lungo termine, raccolti da Allum et al.¹⁷ dopo un follow-up di 6 anni, confermano il beneficio in termini di OS e DFS a favore dei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia (16,8 vs 13,3 mesi, $p = 0,03$) con un aumento complessivo della sopravvivenza a 5 anni del 6%. Tra gli studi a favore del trattamento preoperatorio ritroviamo anche il MAGIC¹⁴ e l'ACCORD 07¹⁵ che hanno arruolato una significativa percentuale di pazienti con tumore cardiale. Inoltre, diversi studi hanno valutato il ruolo del docetaxel nel setting neoadiuvante.^{18,19} Tra questi, è da ricordare lo studio di fase II neo-FLOT²⁰ che, nonostante sia da considerare con cautela per l'esiguo numero di pazienti coinvolti per Centro (59 pazienti provenienti da 11 Centri tedeschi), ha evidenziato come l'utilizzo di una chemioterapia preoperatoria intensiva nei pazienti con tumore localmente avanzato della giunzione gastro-esofagea determini un incremento dei tassi di risposte complete patologiche con un buon profilo di tollerabilità.

Le raccomandazioni attualmente utilizzate suggeriscono che nell'adenocarcinoma resecabile (stadio II e III) della giunzione gastro-esofagea può essere avviato un programma di terapia perioperatoria mediante chemioterapia con regimi a due farmaci a base di 5-FU/cisplatino seguito da chirurgia, mentre l'utilizzo di regimi a tre farmaci contenenti docetaxel necessita di ulteriori conferme e non rappresenta, ad oggi, lo standard terapeutico.²¹

Per quanto riguarda il trattamento combinato chemio-radioterapico neoadiuvante, lo studio POET²² ha evidenziato un trend positivo per la chemio-radioterapia preoperatoria rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante (sopravvivenza a 3 anni: 47,7% vs 27%, $p = 0,07$; pCR: 16% vs 2%) anche ad una recente update a 7 anni,²³ nonostante tale studio sia stato interrotto precocemente e non sia stata raggiunta la significatività statistica. È interessante, inoltre, notare come la retrostadiazione linfonodale dopo terapia primaria abbia determinato un vantaggio in sopravvivenza all'analisi per sottogruppi.

Anche nello studio CROSS,²⁴ che ha utilizzato uno schema settimanale a base di carboplatino e paclitaxel associato a radioterapia (41,5 Gy), la chemioradioterapia ha mostrato vantaggi statisticamente significativi in termini di sopravvivenza mediana rispetto alla sola chirurgia. Tali risultati sono stati recentemente confermati ad un follow-up di 5 anni.²⁵ Deve essere tuttavia sottolineato che lo studio ha arruolato sia tumori squamosi dell'esofago sia adenocarcinomi della giunzione gastro-esofagea e che il beneficio maggiore è stato osservato per le forme squamose, caratterizzate da una maggiore propensione alla recidiva locale rispetto alla diffusione metastatica. Con queste precisazioni, l'approccio integrato preoperatorio dovrebbe sempre essere considerato nel trattamento delle neoplasie cardiache localmente avanzate operabili.

Malattia localmente avanzata inoperabile e metastatica

Il trattamento del carcinoma gastrico avanzato è rappresentato dalla chemioterapia, che ha dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza globale rispetto alla migliore terapia di supporto (BSC).²⁶ Per quanto riguarda gli schemi chemioterapici utilizzati, la polichemioterapia determina un vantaggio maggiore rispetto alla monoterapia; pertanto, regimi a due farmaci comprendenti composti del platino (cisplatino/oxaliplatino) e fluoropirimidine (5-fluorouracile/capecitabina) rappresentano attualmente lo standard of care, determinando una sopravvivenza mediana di 10-12 mesi. Nei pazienti che presentano un buon performance status è possibile valutare l'utilizzo di regimi chemioterapici a tre farmaci, quali ECF e DCF (studio TAX-325),²⁷ che hanno dimostrato una maggiore efficacia (OS 9,2 vs 8,6 mesi per DCF), ma con un significativo aumento di tossicità, mentre una migliore tollerabilità è stata riscontrata per il regime a tre farmaci EOX (epirubicina, oxaliplatino e capecitabina, studio REAL-2).²⁸ La fluoropirimidina orale S1, che ha mostrato ottimi risultati nella popolazione orientale, non è attualmente indicata nella popolazione occidentale a causa dell'elevata tossicità evidenziata in tali pazienti. I regimi contenenti irinotecano (FOLFIRI) rappresentano un'ulteriore opzione terapeutica nel trattamento di prima linea dei pazienti con carcinoma dello stomaco metastatico con un buon profilo di tollerabilità.

Nonostante l'impiego della polichemioterapia, però, la sopravvivenza mediana di questi pazienti si attesta ancora intorno agli 11 mesi, costituendo il razionale dello sviluppo di farmaci a bersaglio molecolare da associare ai trattamenti chemioterapici standard. Tra i bersagli maggiormente studiati ritroviamo il recettore HER2, iperespresso in circa il 20% dei carcinomi dello stomaco (più frequente nei tumori della giunzione esofago-gastrica (24-32% vs 9-18% delle forme distali) e nel sottotipo intestinale (16-34% vs 6-7% nel sottotipo diffuso e 14-20% nei tumori misti)). Sebbene finora HER2 non abbia dimostrato un ruolo prognostico nei tumori dello stomaco, è ormai noto il suo ruolo predittivo nei confronti delle terapie a bersaglio molecolare con trastuzumab. Lo studio registrativo ToGa²⁹ ha dimostrato, infatti, che l'aggiunta di trastuzumab al trattamento chemioterapico standard (cisplatino e fluorouracile) determina un vantaggio in termini di OS di 2,7 mesi (13,8 vs 11,1 mesi) nei pazienti HER2 positivi rispetto al braccio chemioterapico di controllo. Altri farmaci biologici sono stati valutati in combinazione con la chemioterapia a base di cisplatino e fluoropirimidina in studi di fase III. Studi di prima linea in corso stanno valutando nel carcinoma gastrico avanzato farmaci anti-HER2 di seconda generazione, quali il pertuzumab in associazione a trastuzumab e chemioterapia (studio JACOB), mentre l'aggiunta di lapatinib al trattamento con capecitabina e oxali-

platino nei pazienti HER2 positivi (studio LOGIC)³⁰ non ha mostrato benefici statisticamente significativi in termini di OS (12,2 vs 10,5 mesi; $p = 0,3492$).

Gli anticorpi monoclonali anti-EGFR, cetuximab (studio EXPAND)³¹ e panitumumab (studio REAL-3)³² non hanno evidenziato negli studi di fase III un vantaggio in combinazione con la chemioterapia nel trattamento di prima linea del tumore dello stomaco. Analoghi risultati negativi sono emersi con l'impiego di anticorpi anti-MET quali rilotumumab (studio RILOMET-1).³³

Per quanto riguarda l'angiogenesi, il bevacizumab, un anticorpo monoclonale anti-VEGFA, non ha dimostrato di migliorare in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza globale dei pazienti con malattia metastatica rispetto alla chemioterapia da sola quando utilizzato in prima linea.³⁴ Promettenti 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 chemioterapia³⁵ e studi di fase III in prima linea sono attualmente in corso.

Nel trattamento di seconda linea i migliori risultati sono stati ottenuti con l'utilizzo del ramucirumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il VEGFR2: sia in monoterapia (studio REGARD)³⁶ sia in combinazione con il paclitaxel settimanale (studio RAINBOW)³⁷ la terapia antiangiogenetica ha mostrato una superiore efficacia rispetto al braccio di controllo in termini di sopravvivenza globale; in particolare, la combinazione di ramucirumab e paclitaxel ha mostrato un vantaggio in sopravvivenza di 2,3 mesi rispetto al solo paclitaxel.

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; 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.
- Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340: 825-831.
- 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.
- Sasako M, Dakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomised phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II-III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (33): 4387-93.
- Bang YI, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 315-21.
- 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.
- 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.
- Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012; 30 (19): 2327-33.
- 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.
- Verheij M, Jansen EPM, Cats A, et al. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study. *J Clin Oncol* 2016 (Suppl, Abstr 4000).
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioper-

- ative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
15. 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.
 16. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359: 1727-1733.
 17. Allum WH, Stenning SP, et al. Long term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5062-7.
 18. Roth AD, Fazio N, Stupp R, et al. Swiss Group for Clinical Cancer Research. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil; docetaxel and cisplatin; and epirubicin, cisplatin, and fluorouracil as systemic treatment for advanced gastric carcinoma: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research. *J Clin Oncol* 2007; 25 (22): 3217-23.
 19. Alderson D, Langley RE, Nankivell MG, et al. Neoadjuvant chemotherapy for resectable oesophageal and junctional adenocarcinoma: results from the UK Medical Research Council randomised OE05 trial (ISRCTN 01852072). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl), Abstr 4002.
 20. Schulz C, Kullmann F, Kunzmann V, et al. NeoFLOT: Multicenter phase II study of perioperative chemotherapy in resectable adenocarcinoma of the gastroesophageal junction or gastric adenocarcinoma. Very good response predominantly in patients with intestinal type tumors. *Int J Cancer* 2015; 137: 678-85.
 21. Cunningham D, et al. Neoadjuvant chemotherapy for resectable oesophageal and junctional adenocarcinoma: results from the UK Medical Research Council randomised OE05 trial (ISRCTN 01852072). *ASCO* 2015.
 22. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, 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.
 23. Stahl M, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M. Preoperative chemoradiotherapy and the long-term run in curative treatment of locally advanced esophagogastric junction adenocarcinoma: Update of the POET phase III study. *J Clin Oncol* 34, 2016 (Suppl, Abstr 4031).
 24. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (22): 2074-84.
 25. Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, et al. CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (9): 1090-8.
 26. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and metaanalysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-9.
 27. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. V325 Study Group. 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.
 28. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358: 36-46.
 29. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova 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: 687-97.
 30. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC. A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2016; 34: 443-51.
 31. 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: 490-9.
 32. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced esophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 4: 481-9.
 33. Cunningham D, Tebbutt NC, Davidenko I, et al. Phase III, randomized, double-blind, multicenter, placebo (P)-controlled trial of rilotumumab (R) plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) as first-line therapy in patients (pts) with advanced MET-positive (pos) gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: RILOMET-1 study. *J Clin Oncol* 33, 2015 (Suppl, Abstr 4000).
 34. 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.
 35. 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, Abstr 4001.
 36. 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: 31-9.
 37. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. RAINBOW Study Group. Ramucirumab 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 (11): 1224-35.

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.^{1,2} La proporzione di carcinoma pancreatico attribuibile al fumo è dell'ordine del 20-30% nei maschi e del 10% nelle femmine.³ 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 a un più alto rischio di contrarre la malattia.^{4,5} È presente, anche se meno marcata, l'associazione con il consumo di alcool, 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).⁶ 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),⁷ la "sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma" (20-30 volte),⁸ la mutazione germline del gene BRCA-2 (3-10 volte),⁹ la pancreatite ereditaria (10 volte)¹⁰ e la sindrome di Lynch. Anche la presenza di varianti dei loci genomici dei gruppi sanguigni AB0 (in particolare nei gruppi non 0) ha mostrato una maggiore tendenza a sviluppare tumori pancreatici.

Incidenza

Nel 2016 sono attesi circa 13.500 nuovi casi, circa il 4% 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 (IV posto, 5% dei casi).^{Tabella 6-7} L'andamento temporale dell'incidenza di questa neoplasia, al netto delle variazioni di età nella popolazione, è in crescita significativa tra gli uomini.^{Tabella 21, Figure 14A-B} Netto anche per questa malattia il gradiente Nord-Sud: rispetto all'Italia settentrionale, il Centro mostra livelli di incidenza inferiori del 18% nei maschi e del 17% nelle femmine, il Sud inferiori del 22% e 26% rispettivamente.^{Tabella 22-23}

Mortalità

Il carcinoma pancreatico è la quarta causa di morte per tumore nel sesso femminile (7%) e la sesta nel sesso maschile (5%).^{Tabella 9} Nelle età centrali della vita occupa il quarto posto tra i maschi (6%) e il quinto tra le femmine (7%).^{Tabella 10} L'andamento nel tempo fa osservare un lieve ma costante incremento (+1,1%/anno) nelle donne.^{Tabella 21, Figure 14A-B} Le Regioni del Nord mostrano livelli superiori di mortalità (13,3 casi x 100.000 abitanti/anno negli uomini e 9,6 nelle donne) nei confronti del Centro Italia (-23% tra gli uomini e -20% tra le donne) e del Meridione (-20% e -23%).^{Tabella 24-25}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del pancreas in Italia è pari al 7,2%, simile rispetto alla media europea (6,9%), ma superiore rispetto al Nord Europa (4,8%).^{Tabella 17-18}

Non si osservano differenze significative tra le diverse aree geografiche nazionali.^{Tabella 26}

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.^{Figura 5} 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 Nord-Ovest e al Nord-Est, 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%.¹¹ Nei pazienti sottoposti a chirurgia "curativa" la chemioterapia adiuvante con 5-fluorouracile/acido folinico (ESPAC-1 Study)¹² o gemcitabina (CONKO-1 Study)¹³ 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).¹⁴ Di recente, una prima presentazione del confronto gemcitabina/capecitabina verso la sola gemcitabina ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza del regime a due farmaci (ESPAC-4 Study).¹⁵ L'efficacia della radio-chemioterapia postoperatoria appare limitata ai pazienti con chirurgia non radicale (R1).¹² 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. Uno studio di fase III della FFCD,¹⁶ 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 sia 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 IMPACT l'associazione di nab-paclitaxel e gemcitabina confrontata con la sola gemcitabina ha dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza globale di 2,1 mesi.¹⁷ Di recente l'irinotecan nanoliposomiale in combinazione con acido folinico/5-fluorouracile confrontato con il solo acido folinico/5-fluorouracile ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza in pazienti sottoposti ad una precedente linea di chemioterapia contenente gemcitabina (NAPOLI-1 Study).¹⁸ L'introduzione di farmaci biologici nella malattia avanzata non ha determinato sostanziali vantaggi negli studi clinici di fase III. L'erlotinib in com-

binazione con la gemcitabina ha prodotto un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza globale, ma clinicamente irrilevante rispetto alla sola gemcitabina.¹⁹ 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.²⁰⁻²²

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 (4th edition). WHO-IARC, Lyon, 2010.
7. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, 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, 2015, 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; 350:1200-10.
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. Neoptolemos JP, Palmer D, Ghaneh P, et al. ESPAC-4: a multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2016; 34 Suppl; Abstr LBA 4006.
16. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25.
17. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. nab-paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 (2). pii: dju413. doi: 10.1093/jnci/dju413. Print 2015 Feb.
18. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 545-57.
19. 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: 1960-6.
20. Philip PA, Benedetti J, Cortes 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.
21. 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.
22. 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 è riconducibile 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.^{1,2} 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 è peraltro attribuibile 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,³ dall'emocromatosi, dal deficit di α -1-antitripsina, dall'obesità (specie se complicata da presenza di diabete) e dalla steatoepatite non alcolica, anche in assenza di infezione virale.⁴ Anche il tabacco è stato recentemente riconosciuto tra i fattori di rischio.⁵

Incidenza

Sono quasi 13.000 i nuovi casi attesi nel 2016, 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.^{Tabella 21, Figure 12A-B} Come premesso e contrariamente alla maggior parte delle neoplasie, questo tumore presenta un'insorgenza leggermente superiore al Sud, che, rispetto al Nord, ha valori superiori del 32% tra le femmine. Il Centro si caratterizza per un'incidenza più bassa rispetto al Nord (-31% negli uomini e -18% tra le donne).^{Tabella 22-23}

Mortalità

Nel 2013 in Italia si sono verificati 9.761 decessi per tumore del fegato (ISTAT). Rientra tra le prime 5 cause di morte per tumore solo nei maschi (7%),^{Tabella 9} tra i quali risulta al terzo posto (8%) nella fascia di età 50-69 anni.^{Tabella 10} La mortalità è stabile.^{Tabella 21, Figure 12A-B} In controtendenza rispetto al gradiente Nord-Sud di molte neoplasie, e analogamente all'incidenza, anche la mortalità per epatocarcinoma risulta elevata al Sud (anche 15,0 decessi x 100.000 abitanti/anno nei maschi, 6,4 nelle femmine).^{Tabella 24-25}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del fegato in Italia è pari al 16,1%, più elevata rispetto alla media europea (11,7%), ma anche rispetto al Nord Europa (8,1%).^{Tabella 17-18}

Come in altre neoplasie a prognosi severa, non si osservano significative differenze in ambito nazionale.^{Tabella 26}

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.^{Figura 5} 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 ultrasessantacinquenni 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 Nord-Ovest e nel Nord-Est, 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.⁶ La Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Classification ha correlato gli stadi di malattia con la modalità di trattamento.⁷ 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.⁸ 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+.⁹ 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.¹⁰ Nessun vantaggio in sopravvivenza è stato riscontrato anche nel confronto del brivanib verso placebo in pazienti pretrattati o con scarsa tolleranza al sorafenib.¹¹ La chemioterapia sistemica nell'epatocarcinoma presenta scarsa efficacia. La combinazione di sorafenib con la doxorubicina non ha dimostrato vantaggio in sopravvivenza rispetto al solo sorafenib con incremento della tossicità.¹² Nei pazienti in progressione dopo sorafenib nessun vantaggio è stato evidenziato negli studi clinici che hanno valutato farmaci anti-angiogenetici quali axitinib e ramucirumab. Promettenti iniziali risultati dell'immunoterapia sono stati osservati con anticorpi monoclonali anti-PD1 quali il nivolumab nella malattia avanzata in pazienti che non tolleravano o in progressione dopo sorafenib.¹³ 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.¹⁴

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: 329-38.
8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359: 378-90.
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. Abou-Alfa GK, Niedzwieski D, Knox JJ, et al. Phase III randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CALGB 80802 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016; 34 Suppl, Abstr 4003.
13. El Khouneiry AB, Phase I/II safety and antitumor activity of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2015; 33, 15 Suppl, Abstr LBA101.
14. Qin S, Bai Y, Ye S, et al. Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOLX4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian patients. *J Clin Oncol* 2010; 28, 15 Suppl, Abstr 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 femminili (3%). 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 sia in età avanzata. Le evidenze scientifiche identificano tre categorie di fattori di rischio: ormonali, ambientali ed eredo-familiari. I principali fattori di rischio delle *forme epiteliali e stromali* sono legati all'assetto ormonale e in particolare all'ovulazione. Un aumento del rischio è stato registrato infatti in donne in menopausa trattate con terapia ormonale sostitutiva (estrogenica) per almeno 10 anni.¹ La multiparità, l'allattamento al seno e un prolungato impiego di contraccettivi orali riducono il rischio di tumore ovarico. In particolare, donne multipare presentano una riduzione del rischio del 30% circa rispetto

a donne che non hanno partorito.^{2,3} L'effetto protettivo dei contraccettivi orali è direttamente proporzionale alla durata di assunzione. Nonostante queste evidenze, non è stata, ad oggi, dimostrata una correlazione diretta tra i singoli fattori di rischio e il processo di cancerogenesi. 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.^{8,9} È stata descritta un'associazione con l'esposizione ad asbesto e talco, con l'abuso di alcool, l'obesità e una dieta ricca di grassi. Fumo e caffeina non sembrano invece avere evidenti relazioni. 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 interessano, in particolare, le mutazioni di due geni, BRCA1 e BRCA2. Il gene BRCA1 risulta mutato nel 5% delle pazienti con insorgenza del cancro entro i 70 anni, mentre la presenza di una mutazione di uno dei 2 geni si associa nelle pazienti anziane (>70 anni) ad un rischio compreso tra il 20 ed il 60%.⁴⁻⁶ Le pazienti *carriers* di mutazioni dei geni BRCA1 e 2 presentano più frequentemente forme ad istologia sierosa, in particolare di alto grado che presentano, inoltre, mutazioni a carico di p53.⁷ Gli istotipi sierosi di basso grado appaiono più spesso correlati a mutazioni dei geni KRAS e BRAF. L'associazione con la sindrome di Peutz-Jeghers e alcune varianti di tumori a cellule di Sertoli è stata oggetto di riscontro nelle forme stromali dei cordoni sessuali. 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.¹⁰ Significativa è anche l'associazione fra carcinoma ovarico e tumore mammario per la presenza di loci comuni di suscettibilità genetica.

Incidenza

Nel 2016 sono circa 5.200 le diagnosi di tumore dell'ovaio stimate in Italia, pari al 3% dei tumori femminili.^{Tabella 5-6} Per quanto riguarda l'età, il tumore dell'ovaio rappresenta il 3%, il 4% e il 3% di tutti i tumori femminili, rispettivamente, nelle fasce 0-49, 50-69 e 70+ anni.^{Tabella 7}

Si stima che il rischio di sviluppare un tumore dell'ovaio nell'arco della vita di una donna sia di 1 su 74: il rischio è estremamente basso nelle donne giovani (1 caso su 499) ed è pari nelle due fasce di età successive (1 caso su 170 donne, circa).^{Tabella 4} Il trend di incidenza appare in diminuzione, in maniera statisticamente significativa: -1,4% per anno.^{Figura 21, Tabella 21}

L'incidenza di questo tumore non presenta un gradiente Nord-Sud: i nuovi casi, per 100.000 donne/anno, sono pari a 12,0, 11,4 e 11,0, rispettivamente, nelle Regioni del Nord, Centro e Sud Italia.^{Tabella 22-23}

Mortalità

Nel 2013 i decessi per tumore dell'ovaio in Italia sono stati 3.302, pari al 5% dei decessi per tumore nelle donne.^{Tabella 8-9} Per quanto riguarda l'età, il tumore dell'ovaio rappresenta la quinta (6%), la quarta (7%) e l'ottava (4%) causa di morte, rispettivamente, nelle fasce di età 0-49, 50-69 e 70+ anni.^{Tabella 10} Si stima che il rischio di morire per un tumore dell'ovaio nell'arco della vita sia di 1 su 139.^{Tabella 11}

Il trend di mortalità del tumore dell'ovaio appare in lieve diminuzione (-0,7% per anno).^{Figura 21} Esiste un lieve gradiente Nord-Sud: i decessi sono stati pari a 7,1, 6,2 e 6,2 per 100.000 donne/anno nel Nord, Centro e Sud, rispettivamente.^{Tabella 24-25}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore dell'ovaio in Italia è pari al 38,1%, appena un po' più elevata rispetto alla media europea (37,6%), ma più bassa rispetto al Nord Europa (41,1%).^{Tabella 17-18} Nei Paesi del Sud Europa, tra cui l'Italia, esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dal 73,4% registrato nelle donne giovani (15-44 anni) al 18,1% nelle donne anziane (75+).^{Tabella 19}

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). Non si evidenziano peraltro differenze significative di sopravvivenze tra le Regioni del Nord Italia (38%), quelle del Centro (41%) e quelle del Sud (35%).^{Tabella 26}

Prevalenza

In Italia le donne vive con diagnosi di tumore dell'ovaio sono circa 42.500, pari al 2% del totale delle donne con pregressa diagnosi tumorale.^{Tabella 27}

Il tasso di prevalenza per 100.000 donne è pari a 164 e 151 nelle Regioni del Nord-Ovest e Nord-Est e 141 e 116 per 100.000 rispettivamente nelle aree del Centro e Sud Italia.

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).

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 carcinomi peritoneali, che configura una neoplasia in III stadio). Attualmente non sono stati ancora identificati e riconosciuti approcci clinici o strumentali 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 l'ecografia transvaginale 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 tomografia computerizzata (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 e 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 paraortica. In casi selezionati (paziente in premenopausa con desiderio di prole) è possibile prendere in considerazione un trattamento chirurgico conservativo (conservazione di utero ed annesso controlaterale) per preservare 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.¹² 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 a un tasso di recidiva del 25-40% e sono candidate a trattamento chemioterapico adiuvante. Lo standard prevede, ad oggi, l'utilizzo del carboplatino AUC 6 *single agent* per 4-6 cicli o la combinazione carboplatino AUC5 e paclitaxel (175 mg/m² ev in 3 ore ogni 21 giorni) per 3-6 cicli. Nel carcinoma ovarico in fase avanzata (stadio FIGO III e IV) la chirurgia ha il compito di asportare tutta la neoplasia visibile (chirurgia citoriduttrice o di *debulking*), oltre a valutarne l'estensione, poiché la presenza di residuo tumorale postchirurgico 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.¹³ 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,¹⁴ 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-ICON5,¹⁴ 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 e associato a vantaggio di circa un anno

in sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale a 3 anni rispetto alla schedula trisettimanale)¹⁵ o della modalità di somministrazione con l'impiego della chemioterapia intraperitoneale (lo 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 FIGO III sottoposte a citoriduzione ottimale. Tuttavia a causa della notevole tossicità correlata, tale approccio terapeutico è lungi dal rientrare nella pratica clinica corrente).

Negli ultimi 20 anni nessun regime chemioterapico ha realmente dimostrato di essere superiore allo schema standard carboplatino/paclitaxel. Quanto all'utilizzo di agenti biologici a bersaglio molecolare, la prima classe di farmaci ad ottenere risultati incoraggianti in questa patologia è quella degli antiangiogenetici. Il bevacizumab (anticorpo monoclonale ricombinante che lega con elevata affinità il Vascular Endothelial Growth Factor A [VEGFA] neutralizzandolo) è stato tra i primi agenti targeted a dimostrare elevata attività già in studi di fase I e II in monoterapia nella recidiva di carcinoma ovarico con tassi di risposte del 20%. Due studi randomizzati di fase III (GOG 218¹⁶ e ICON7¹⁷) hanno recentemente dimostrato che l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con carboplatino/taxolo, sia in combinazione sia come successivo mantenimento di 12-15 mesi, determina un prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) nel trattamento di prima linea di donne affette da carcinoma ovarico avanzato sottoposte a *debulking*, oltre che della sopravvivenza globale (OS), in particolare negli stadi avanzati a prognosi sfavorevole (IIIb-c con residuo <1cm e FIGO IV). 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 una recidiva di malattia entro i primi 2 anni dal termine del trattamento. La terapia del tumore ovarico recidivato dopo una prima linea si caratterizza per la finalità palliativa, risultando curativa in una ristretta minoranza delle pazienti. 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, la presenza di una mutazione di BRCA, le dimensioni tumorali, il numero di siti metastatici sono fattori predittivi indipendenti correlati alla risposta al ritrattamento. Una problematica di grande attualità risiede nella tempistica di inizio trattamento della paziente recidivata. Ad oggi, non ci sono evidenze a supporto di un trattamento chemioterapico anticipato in presenza di esclusiva recidiva biochimica (incremento del Ca125).¹⁸ Il follow-up radiologico viene invece ritenuto utile per la selezione delle pazienti recidivate che possono giovare della chirurgia, in particolare nei casi con intervallo prolungato dall'ultimo trattamento di prima linea (>12 mesi). Molte pazienti rispondono a una chemioterapia di seconda linea, ma difficilmente si assiste a risposte durature, e meno di un terzo rimane responsivo in caso di ritrattamento successivo. Nonostante l'arricchimento delle opportunità terapeutiche nel setting della recidiva di carcinoma ovarico con la recente introduzione di terapie personalizzate, guidate per lo più dall'istologia, dal grading e dall'eventuale presenza di mutazioni a carico dei geni BRCA1 e BRCA2 (ad esempio, ini-

bitori di PARP), la scelta di un trattamento di seconda linea rimane, tuttavia, subordinata all'intervallo intercorso tra la fine della prima linea con platino e l'evidenza di recidiva (*platinum free interval*, PFI). I tassi di risposta sono compresi tra 24 e 35% nelle pazienti con un PFI <12 mesi e aumentano notevolmente (52-62%) quando il PFI supera i 12 mesi. Le pazienti recidivate si distinguono in **refrattarie** (progredite durante la prima linea o entro 1 mese dall'ultimo ciclo di platino), **resistenti** (progredite o recidivate entro 6 mesi dall'ultimo trattamento con platino), **parzialmente platino-sensibili** (con PFI tra 6 e 12 mesi) e **platino-sensibili** (PFI >12 mesi). Nel sottogruppo di pazienti platino-sensibili, una chirurgia citoriduttiva secondaria ha dimostrato di essere associata a 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.¹⁹ In questo studio, coordinato dal gruppo tedesco AGO, è stato validato un sistema prognostico in grado di predire la citoriducibilità completa nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico. I risultati dello studio Desktop III, che compara due alternative di trattamento (chirurgia e chemioterapia di seconda linea), contribuiranno ad integrare le conoscenze, ancora limitate, sul ruolo della chirurgia nella recidiva platino-sensibile. Nelle pazienti che sviluppano una recidiva dopo oltre 1 anno dalla terapia di prima linea, la scelta terapeutica prevede il riutilizzo di un regime di combinazione a base di platino (carboplatino/taxolo, carboplatino/gemcitabina, carboplatino/doxorubicina liposomiale peghilata) superiore in PFS e OS rispetto alla monoterapia. Come nella prima linea, anche in questo setting l'EMA ha approvato l'impiego del bevacizumab in combinazione con il carboplatino e la gemcitabina alla luce dei risultati dello studio OCEANS, che ha decretato la superiorità dell'associazione con l'antiangiogenetico e del successivo mantenimento fino a progressione in termini di PFS, ma non di OS rispetto al braccio standard. La rimborsabilità è stata ottenuta, tuttavia, solo nelle pazienti non pretrattate con bevacizumab.

Di recente, anche gli inibitori dell'enzima PARP sono entrati nell'armamentario terapeutico dei tumori ovarici. Il primo farmaco PARP inibitore che ha dimostrato la sua efficacia è olaparib, che è stato recentemente approvato nel trattamento nelle pazienti BRCA mutate, recidivate e in risposta dopo terapia *platinum-based*, alla luce del significativo vantaggio in PFS ottenuto in uno studio di fase II (studio 19).²¹ Sulla base di questi dati, olaparib ha ottenuto dall'EMA l'indicazione all'impiego in questo setting e dall'AIFA la rimborsabilità. Pertanto, il test di BRCA è oggi raccomandato a tutte le pazienti con carcinoma ovarico non mucinoso, non border-line, in quanto, oltre a rappresentare uno strumento di prevenzione, è di aiuto nella programmazione terapeutica. Numerosi sono gli studi in corso che si propongono di valutare l'attività di altri farmaci PARP inibitori non limitandosi alle pazienti mutate per BRCA1-2, ma estendendo il trattamento anche a quelle con profilo detto "BRCAness" (portatrici di un deficit dei meccanismi di ricombinazione omologa, che non coinvolge i geni BRCA1 e 2). Anche la valutazione del deficit dei processi di ricombinazione omologa, effettuata sul campione tumorale, potrebbe ampliare la proporzione delle pazienti che possono beneficiare dei PARP inibitori.

Le donne che recidivano entro 6-12 mesi dal termine della prima linea (parzialmente sensibili) presentano una sopravvivenza mediana di circa un anno. In queste pazienti 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 quelle di trabectedina/doxorubicina

liposomiale peghilata (PLD), carboplatino/PLD, carboplatino/paclitaxel, carboplatino/gemcitabina. In passato è stato ipotizzato che l'impiego di una chemioterapia non a base di platino possa artificialmente prolungare il PFI e migliorare l'efficacia della successiva terapia con platino. Due studi italiani sono stati progettati per chiarire questa ipotesi (MITO8 e INOVATYON). Nel corso dell'ultimo meeting dell'ASCO sono stati presentati i risultati del MITO8,²⁵ studio multicentrico randomizzato di strategia terapeutica in pazienti con recidiva parzialmente platino-sensibili. Lo studio ha dimostrato un outcome più favorevole con la reintroduzione immediata di regimi *platinum-based*. 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 queste pazienti la chemioterapia ha efficacia limitata. Gli agenti che si sono dimostrati più attivi sono il topotecan, la doxorubicina liposomiale peghilata, l'etoposide, la gemcitabina, la trabectedina. I regimi di combinazione non hanno ottenuto alcun vantaggio risultando esclusivamente più tossici, rispetto alla monoterapia. 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 trial clinici sia in prima sia 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.

Risultati emergenti da studi di fase II suggeriscono il notevole potenziale terapeutico di altri agenti a bersaglio molecolare, tra i quali il vargatef (BIBF 1120), l'erlotinib,²² il pazopanib,²³ il cediranib,²⁴ di alcuni PARP inibitori (niraparib, rucaparib e veliparib), nonché di farmaci che interferiscono con i *checkpoints* immunitari (pembrolizumab, avelumab, nivolumab). Tali studi saranno disponibili nei prossimi anni e contribuiranno a modificare l'approccio terapeutico rendendo i trattamenti sempre più personalizzati.

Bibliografia

1. International Agency for Research on Cancer. IARC Monograph on evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 72: Hormonal contraception and postmenopausal 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: 370-4.
3. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, et al. 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, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 353-7.
7. Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164: 1511-8.
8. Willemsen W, Kruitwagen R, Bastiaans B, et al. Ovarian stimulation and granulosa-cell tumour. *Lancet* 1993; 341: 986-8.
9. Rossing MA, Daing JR, Weiss NS, et al. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331: 771-6.
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-Thurmond K, 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 (5): 1248-59.
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 GOG0 182-ICON5. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 735-40.
15. Katsumata N, 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; 14 (10): 1020-6.
16. Burger RA, Brady MF, Rhee J. Independent radiologic review of GOG218, a phase III trial of bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian (EOC), primary peritoneal (PPC) or Fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 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 DESKTOPII. 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; 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; 366 (15): 1382-92.
22. Hirte H, Oza A, Swenerton K, 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 (MITO11): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 561-8.
24. 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: 884-9.
25. Pignata S, Scambia G, Raspagliesi F, et al. The MITO8 phase III international multicenter randomized study testing the effect on survival of prolonging platinum-free interval (PFI) in patients with ovarian cancer (OC) recurring between 6 and 12 months after previous platinum-based chemotherapy: A collaboration of MITO, MANGO, AGO, BGOG, ENGOT, and GCIG. *J Clin Oncol* 2016 [Suppl; Abstr 5505].

Rene

Fattori di rischio

Carcinomi del parenchima renale

Riguardano oltre l'85% dei tumori maligni del rene.¹ Al fumo di sigaretta è attribuibile circa il 40% dei casi nei maschi.² L'esposizione occupazionale all'arsenico e altri cancerogeni chimici costituisce un ulteriore fattore di rischio.³ 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).^{4,5} Al sovrappeso è attribuito circa un quarto dei casi incidenti nell'area europea.⁶ 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 state individuate 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.⁸ 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;^{9,10} 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.¹¹ 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 e i loro andamenti nel tempo.

Carcinomi della pelvi renale e delle vie urinarie

Sono costituiti dai carcinomi uroteliali, i cui fattori di rischio sono trattati nel contesto dei carcinomi della vescica.

Incidenza

I casi attesi nel 2016 di tumori del rene sono circa 13.400, 8.900 tra gli uomini e 4.500 tra le donne (5% e 3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente);^{Tabella 5-6} 11.400 casi sono localizzati nel parenchima renale e circa 2.000 casi nelle vie urinarie. Per quanto riguarda l'età, il tumore del rene rappresenta il 5%, il 4% e il 3% di tutti i tumori maschili e l'1%, il 2% e il 3% dei tumori femminili, nelle fasce di età 0-49 anni, 50-69 e 70+, rispettivamente.^{Tabella 7}

Si stima che il rischio di sviluppare un tumore del rene sia pari a 1 su 40 negli uomini e 1 su 91 nelle donne: il rischio è estremamente basso nelle fasce di età più giovani e aumenta progressivamente all'aumentare dell'età.^{Tabelle 4 e 14} Il trend di incidenza del tumore del rene appare in aumento, in maniera statisticamente significativa, in entrambi i sessi (+1% per anno).^{Tabella 21, Figure 24A-B}

L'incidenza di questo tumore presenta negli uomini un valore simile nelle Regioni del Nord (21,9) e Centro Italia (21,6), mentre l'incidenza appare più bassa nelle Regioni del Sud (13,0); anche nelle donne i valori sono più elevati nelle Regioni del Centro-Nord (circa 9 casi per 100.000 donne) rispetto al Sud (5,9).^{Tabelle 22-23}

Mortalità

Nel 2013 sono stati 3.422 i decessi per tumore del rene (2.120 maschi e 1.302 femmine) in Italia, pari al 3% e 2% dei decessi per tumore, rispettivamente.^{Tabelle 8-9} Per quanto riguarda le fasce di età, il tumore del rene rappresenta il 3% dei decessi in tutte le età, mentre nelle donne è responsabile dell'1% dei decessi nelle giovani e del 2% nelle ultracinquantenni.^{Tabella 10} Si stima che il rischio di morire per un tumore del rene nell'arco della vita sia di 1 su 102 uomini e 1 su 408 donne.^{Tabella 11}

La mortalità presenta una sostanziale stabilità nel tempo sia tra gli uomini che tra le donne (rispettivamente +0,3%/anno e +0,9%/anno)^{Tabella 21, Figure 24A-B} e solo un lieve gradiente Nord-Sud in entrambi i sessi.^{Tabelle 24-25}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei tumori del rene in Italia è pari al 67,1%, statisticamente più elevata della media europea (60,6%) e del Nord Europa (55,8%).^{Tabelle 17-18} Nei Paesi del Sud Europa, tra cui l'Italia, esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza

a 5 anni passa dall'81,9% nella classe di età 15-44 anni al 49% nelle persone più anziane (75+).^{Tabella 19}

La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno, è pari all'83% in entrambi i sessi, mentre a 5 anni la probabilità è pari all'87% nei maschi e al 91% nelle femmine.¹² Mediamente nel Sud Italia la sopravvivenza a 5 anni è più bassa rispetto al Centro-Nord, sia nei maschi (60%) sia nelle femmine (63%).^{Tabella 26}

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di tumore del rene sono 97.641 (75.972 uomini e 42.792 donne).^{Figura 5} Il tasso di prevalenza per 100.000 abitanti è pari a 205 e 226 nelle Regioni del Nord-Ovest e Nord-Est e 178 e 99 per 100.000, rispettivamente, nelle aree del Centro e Sud Italia. Oltre il 60% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni e la proporzione maggiore di casi si osserva nella fascia di età 75+ (644/100.000).¹³

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 avanzata. 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 comorbilità e a rischio chirurgico è indicato un trattamento termo-ablativo (per $T \leq 3,5$ cm), pur consapevoli dell'alto rischio di ripresa locale.¹⁴ Per tutti gli altri casi (II e III) è raccomandata la nefrectomia radicale.¹⁵ La linfadenectomia, anche in assenza di linfonodi sospetti, è consigliata per un'adeguata informazione sullo stadio di malattia.¹⁶ 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 citoreducente 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.¹³

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.¹⁵

Trattamento adiuvante e neoadiuvante

I pazienti con malattia localizzata metastatizzano in una percentuale che varia dal 35% al 65%.¹⁷ Ad oggi non esiste una terapia adiuvante standardizzata. Numerosi stu-

di 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 schedula 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.^{18,19} A tutt'oggi, tale approccio terapeutico non rappresenta lo standard e deve essere confinato ai soli casi in cui sia impossibile eseguire una nefrectomia.²⁰ Due studi di fase III che prevedono l'uso di sunitinib a scopo citoriduttivo sono in corso: nello studio CARMENA (NCT00930033) 1.134 pazienti con neoplasia renale *in loco* e metastatici sono randomizzati a ricevere sunitinib senza nefrectomia versus 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 trial clinici sia 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 buona performance, soprattutto cardiovascolare e polmonare, e la scelta deve essere guidata sulla base di fattori predittivi di risposta e di sopravvivenza come ad esempio l'espressione di anidrasi carbonica IX.²¹

L'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 trial 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 MSKCC²² che prevede tre livelli di rischio: favorevole, intermedio e sfavorevole. I fattori di rischio per la definizione sono 5: PS secondo Karnofsky score ≤ 80 , anemia, LDH superiore di 1,5 volte i limiti normali, calcemia corretta >10 mg/dl, intervallo libero dalla diagnosi <1 anno. 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-chinasi VEGFR), bevacizumab (inibitore diretto del VEGF) associato a interferone, pazopanib (inibitore delle tirosin-chinasi VEGFR), interleuchina-2 ad alte dosi, interferone α ; b) per il livello di rischio sfavorevole temsirolimus (inibitore di mTOR).

Nel dettaglio, l'efficacia del sunitinib,²³ del bevacizumab + interferone α ²⁴ e del temsirolimus²⁵ è stata confrontata in prima linea in tre studi separati di fase III versus l'interferone α . I risultati hanno dimostrato una superiorità di tutti gli agenti a bersaglio molecolare versus l'interferone α , in termini di PFS o di OS o di entrambe. 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 <1 anno e ≥ 2 siti metastatici, ed eliminata la mancata nefrectomia). L'efficacia del pazopanib è stata dimostrata attraverso uno studio di fase III versus placebo + BSC.²⁶ 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.²⁷ 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 versus interruzione e ripresa del trattamento dopo la progressione di malattia; il CheckMate 214 trial randomizza 1.070 pazienti a ricevere un trattamento con ipilimumab + nivolumab versus sunitinib; l'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-chinasi 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 appartene-

vano 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 crossover dopo la progressione.²⁸ L'efficacia dell'everolimus in seconda linea è stata dimostrata in uno studio randomizzato versus placebo + BSC, in pazienti già sottoposti a 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.²⁹ 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 5 mg bid o sorafenib 400 mg 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.³⁰

A marzo 2016 il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'EMA ha raccomandato nuove indicazioni per nivolumab (Opdivo), includendo il trattamento di pazienti adulti con carcinoma renale avanzato dopo una precedente terapia. Al momento l'AIFA non ha ancora stabilito la rimborsabilità. Il nivolumab è un anticorpo monoclonale e farmaco immuno-oncologico che attacca e blocca il recettore PD-1 (programmed death-1), portando all'attivazione del sistema immunitario contro le cellule tumorali. La registrazione del farmaco si basa sui dati ottenuti dallo studio di fase III randomizzato, CheckMate 025, che ha confrontato il nivolumab versus everolimus in 821 pazienti con carcinoma renale a cellule chiare in stadio avanzato precedentemente trattati, dopo una prima o seconda linea con farmaci anti-angiogenici. Tale studio, il cui obiettivo principale era la OS, è il primo e unico studio di fase III che dimostra un significativo vantaggio di sopravvivenza in pazienti con carcinoma renale avanzato precedentemente trattati rispetto allo standard di cura. In questo studio, i pazienti trattati con nivolumab hanno raggiunto una OS mediana di 25 mesi con nivolumab e di 19,6 mesi con everolimus (HR 0,73; 98,5% CI 0,57-0,93; $p = 0,0018$), con un beneficio di OS comparabile, indipendentemente dal livello di espressione di PD-L1. Le ORR sono state pari al 25% con nivolumab vs il 5% con everolimus ($p < 0,0001$). Il vantaggio di nivolumab è confermato sia in seconda sia in terza linea. Nessuna differenza in PFS.³¹

Altro farmaco atteso è il cabozantinib, doppio inibitore di tirosin-chinasi cMet e VEGFR2, che ha dimostrato nello studio di fase III METEOR una superiorità rispetto all'everolimus in pazienti con carcinoma renale metastatico dopo trattamento con anti-VEGF. Lo studio ha raggiunto l'obiettivo principale rappresentato dalla PFS, che è risultata quasi doppia nei pazienti trattati con il cabozantinib, e ad una interim analisi ha dimostrato un forte trend in aumento di OS.³²

Il **carcinoma renale non a cellule chiare** rappresenta il 25% di tutti i carcinomi renali. I tipi istologici più frequenti sono rappresentati da: carcinoma a cellule papillari 1 e 2 (15%), a cellule cromofobe (5%), con traslocazione Xp11, cellule dei collettori non classificati e carcinoma a componente sarcomatoide. Nel setting metastatico si riscontrano

più frequentemente i papillari e i non classificati, che sono ritenuti tra i più aggressivi. La maggior parte dei dati sull'attività dei farmaci proviene da studi di fase II a bracci singoli o dagli studi di expanded access, con utilizzo di farmaci anti-mTOR (everolimus) e anti-VEGF (sunitinib, sorafenib), nei quali una certa percentuale di carcinomi renali è rappresentata dalle istologie non a cellule chiare.

La principale opzione terapeutica per il carcinoma del rene non a cellule chiare ad alto rischio è rappresentata dal temsirolimus, valutato nello studio ARCC di fase III^{25,33} in confronto con interferone α , in pazienti in prima linea metastatica che presentavano 3 o più fattori di rischio. Recentemente lo studio ASPEN³⁴ di fase II randomizzato in prima linea metastatica ha dimostrato la superiorità di sunitinib versus everolimus in PFS, particolarmente per i pazienti a rischio basso e intermedio e con istologia papillare. Dai dati emerge che i pazienti ad alto rischio e l'istotipo cromofobo traggono maggiore beneficio dall'everolimus. Lo studio ESPN,³⁵ che prevede un cross di sunitinib a progressione da everolimus e viceversa, conferma la non superiorità in PFS di everolimus versus sunitinib in prima e seconda linea metastatica, ad eccezione dell'istotipo cromofobo che ha mostrato un trend a favore dell'everolimus.

Globalmente i risultati con gli attuali farmaci anti-VEGF e anti-mTOR dimostrano risultati inferiori a quelli osservati nel carcinoma a cellule chiare e tutte le linee guida concordano sulla necessità di raccogliere la casistica in più ampi studi ed enfatizzano la ricerca di nuovi target molecolari che possano essere rilevanti dal punto di vista terapeutico nei diversi istotipi.

Gli studi clinici hanno globalmente 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 permetta, consentendo 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 riposte obiettive).³⁶ Alcune recenti esperienze hanno dimostrato l'efficacia di gemcitabina, 5-fluorouracile, capecitabina e gemcitabina³⁷ 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 l'associazione, tende all'ottenimento di una strategia terapeutica meno tossica, più efficace e con minor sviluppo di resistenze.³⁸ La continua immissione in clinica di nuovi farmaci induce una continua rivalutazione nelle sequenze terapeutiche rispetto agli standard conosciuti.³⁹

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, et al. Obesity and re-

- nal cell cancer—a quantitative review. *Br J Cancer* 2001; 85: 984-90.
6. Bergström A, Pisani P, Tenet V, et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91: 421-30.
 7. Axwijk PH, Kluijff I, de Jong D, et al. Hereditary causes of kidney tumours. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 433-9.
 8. Verine J, Pluvinage A, Bousquet G, et al. 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-5S.
 10. Montani M, Heinimann K, von Teichman A, et al. 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, et al. 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. AIOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore, Brescia, 2015.
 13. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl 1): 1-144.
 14. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009; 182:1271-9.
 15. National Comprehensive Cancer Network Guidelines: Kidney Cancer (Version 1.2011). Available at <http://www.nccn.org>
 16. 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.
 17. Lam JS, Belldegrun AS, Figlin RA. Adjuvant treatment for renal cell carcinoma. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 705-20.
 18. 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: 237-9.
 19. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, et al. Neoadjuvant suture induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma arial thrombi. *Eur Urol* 2008; 53: 845-8.
 20. Schrader AJ, Steffens S, Schnoeller TJ et al. Neoadjuvant therapy of renal cell carcinoma: A novel treatment option in the era of targeted therapy? *International Journal of Urology* 2012; 19: 903-7.
 21. 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-6S.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Escudier B, Bellmunt J, Négrier 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.
 25. 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.
 26. Sternberg CN, Davis ID, Mardiyak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28:1061-8.
 27. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, 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; 49 (6): 1287-96.
 28. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, 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* 2009; 27: 3312-8.
 29. Motzer RJ, Escudier B, Oudard 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.
 30. 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; 378: 1931-9.
 31. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1803-13.
 32. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 1814-23.
 33. 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: 202-9.
 34. Armstrong AJ, Hlabi S, Eisen T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17 (3): 378-88.
 35. Tannir MN, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus versus sunitinib prospective evaluation in metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ESPN): a randomized multicenter phase 2 trial. *Eur Urol* 2016; 69: 866-74.

36. Yagoda A, Abi-Rached B, Petrylak D. Chemotherapy for advanced renal-cell carcinoma: 1983-1993. *Sem Oncol* 1995; 22: 42-60.
37. Rini BI, Vogelzang NJ, Dumas MC, et al. 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.
38. Hutson TE. Targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: Clinical evidence. *The Oncologist* 2011; 16 (Suppl 2): 14-22.
39. Malouf GG, Flippot R, Khayat D. Therapeutic strategies for patients with metastatic renal cell carcinoma in whom first-line vascular endothelial growth factor receptor-directed therapies fail. *Journal of Oncology Practice* 2016; 12: 412-21.

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.¹

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.² Al tabacco sono attribuiti i 2/3 del rischio complessivo nei maschi e 1/3 nelle femmine;³ 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.⁴ 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.⁵ 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.⁶ 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 2004.⁷ Meno convincente appare il ruolo di caffè e caffeina e dei dolcificanti, in particolare della saccarina.^{8,9} 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.¹⁰ 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).^{11,12}

Incidenza

Nel 2016 sono attesi circa 26.600 nuovi casi di tumore della vescica, 21.400 tra gli uomini e 5.200 tra le donne (11% e 3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).^{Tabella 5-6} Per quanto riguarda l'età, il tumore della vescica rappresenta il quarto tumore più frequente nei maschi, anche se con percentuali diverse: 6%, 10% e 12%, nelle fasce di età

0-49 anni, 50-69 e 70+, rispettivamente. Nelle donne la neoplasia è meno frequente ed è responsabile dell'1%, 3% e 4% di tutti i tumori femminili nelle stesse fasce di età, rispettivamente.^{Tabella 7}

Il rischio di sviluppare un tumore della vescica è molto più alto negli uomini che nelle donne (1 su 14 e 1 su 78, rispettivamente); il rischio è basso nelle fasce di età più giovani e aumenta progressivamente all'aumentare dell'età, in entrambi i sessi.^{Tabella 14}

Il trend di incidenza appare in diminuzione, statisticamente significativa, negli uomini (-0,5% per anno) ed in lieve aumento nelle donne (+0,1% per anno).^{Tabella 21, Figure 25A-B}

L'incidenza negli uomini mostra i valori più elevati nelle Regioni del Sud (52,4 per 100.000) rispetto al Nord e Centro Italia (47,5 e 39,4 per 100.000, rispettivamente); nelle donne l'incidenza è molto più bassa e mostra valori costanti nelle tre aree esaminate.^{Tabella 22-23}

Mortalità

Nel 2013 sono stati 5.601 i decessi per tumore della vescica (4.374 uomini e 1.227 donne) in Italia, pari al 5% e 2% dei decessi per tumore, rispettivamente.^{Tabella 8} Per quanto riguarda le fasce di età, il tumore della vescica rappresenta il 3% ed il 5% dei decessi negli uomini in età 50-69 anni e 70+ mentre nelle donne è responsabile dell'1% dei decessi fino a 69 anni e del 2% nelle ultrasettantenni. Si stima che il rischio di morire per un tumore della vescica nell'arco della vita sia di 1 su 57 negli uomini e 1 su 337 nelle donne.^{Tabella 11}

Il trend di mortalità del tumore della vescica appare in diminuzione, statisticamente significativa, negli uomini (-1,5% per anno) e stabile nelle donne.^{Tabella 21, Figure 25A-B} La mortalità negli uomini mostra valori più elevati nelle Regioni del Sud (12,5 per 100.000) rispetto al Nord e Centro Italia (9,1 e 10,7 per 100.000, rispettivamente); nelle donne la mortalità mostra valori inferiori e costanti nelle tre aree esaminate.^{Tabella 24-25}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei tumori della vescica in Italia è pari al 78%, statisticamente più elevata della media europea (68,6%) e del Nord Europa (73,0%).^{Tabella 17-18}

La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno e il quinto anno dalla diagnosi, è pari a 84% e 87% negli uomini e 88% e 94% nelle donne, rispettivamente.¹³ La sopravvivenza a 5 anni non mostra differenze geografiche in entrambi i sessi.^{Tabella 26}

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di tumore della vescica sono 253.853 (204.158 uomini e 49.695 donne).^{Figura 5} I tassi di prevalenza, per 100.000 abitanti, sono mediamente più elevati al Nord rispetto al Sud sia negli uomini sia nelle donne, anche se nel sesso maschile sono le Regioni del Centro che presentano i valori più bassi (587 caso per 100.000).^{Tabella 27}

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 75+ (1984/100.000).¹⁴

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 a citologia urinaria. In caso di negatività va considerata l'effettuazione di una 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 transuretrale (TUR-B), con intento diagnostico, stadiativo e terapeutico. Una seconda resezione endoscopica (re-TUR-B), da effettuarsi entro 2-6 settimane dalla prima, è raccomandata in caso di resezione incompleta, assenza di tonaca muscolare all'esame istologico (eccezion fatta per TaG1 e CIS) o neoplasia T1 e/o G3. I due terzi circa dei pazienti operati sviluppano una recidiva locale entro 5 anni.

Il trattamento chemioterapico o immunoterapico (BCG) endovescicale, graduato sulla base di uno Scoring System sviluppato dall'EORTC (rischio di recidive locali: basso, intermedio, alto) può ridurre questa percentuale di recidive.¹⁵ La concomitante presenza di carcinoma *in situ* (CIS) o il riscontro di neoplasia recidiva/residua alla prima rivalutazione endoscopica incrementano il rischio di progressione.¹⁶ Almeno due metanalisi¹⁷ confermano l'attività della terapia 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.¹⁸ Nei pazienti a rischio intermedio/alto è consigliabile effettuare un trattamento endovescicale adiuvante con chemio- o immunoterapia per almeno un anno, nei casi ad alto rischio trattati con immunoterapia (BCG) va valutata (pro e contro) anche la durata del mantenimento a lungo termine (da 12 a 36 mesi).¹⁹

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 perioperatori. Per la chemioterapia neoadiuvante, da effettuarsi con gli stessi schemi della malattia avanzata (cisplatino-gemcitabina o M-VAC) e con eguali probabilità di successo,²⁰ la più autorevole metanalisi evidenzia un beneficio in sopravvivenza del 5% ($p = 0,003$) e una riduzione del rischio di morte per malattia del 14%.²¹⁻²³ Nonostante questi favorevoli risultati, tale trattamento non è tuttavia molto praticato e viene spesso sostituito da un trattamento adiuvante postoperatorio, gravato da maggiori tossicità, ritardi di somministrazione e dubbi sulla reale efficacia anche se potenzialmente più mirato su pazienti ad alto rischio (stadio patologico).

Malattia avanzata

Il trattamento di prima scelta dei pazienti con neoplasia uroteliale avanzata è ancora oggi rappresentato da polichemioterapie comprendenti platino, con evidenze di una maggior attività, in questa patologia, del cisplatino sul carboplatino. Storicamente è stato lo schema M-VAC (methotrexate, vinblastina, adriamicina, cisplatino) a portare

la sopravvivenza dei pazienti trattati a valori superiori ad un anno;²⁴ la rilevante tossicità di questo schema, soprattutto in soggetti anziani e/o con importanti comorbidità, ne ha, tuttavia, comportato la sostituzione nella pratica clinica, con lo schema cisplatino e gemcitabina (CG) 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 più lungo follow-up.²⁵ Nei pazienti con alterata funzionalità renale, ma buone condizioni generali, viene spesso impiegato il carboplatino al posto del cisplatino. In passato, numerosi farmaci sono stati testati in studi di seconda linea con risultati non del tutto incoraggianti: bassi tassi di risposta, modeste mediane di sopravvivenza e rilevante tossicità. Ricordiamo, fra gli altri, lo studio di fase III con vinflunina verso placebo che ha evidenziato un modesto vantaggio in sopravvivenza per vinflunina (6,9 vs 4,6 mesi)²⁴ e 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.^{27,28} Recentemente, molto interesse ha destato, anche nella patologia uroteliale, il possibile utilizzo di *checkpoint inhibitors*, farmaci immunoterapici di ultima generazione (nel caso specifico agenti anti PD-1 o anti PD-L1 come atezolizumab, nivolumab, pembrolizumab, avelumab e durvalumab) che hanno dimostrato di essere attivi in studi di fase I e II, ottenendo nel caso di atezolizumab anche una prima registrazione all'uso da FDA in pazienti che abbiano fallito una prima linea con platino. Si attende l'esito dei numerosi studi di fase III già iniziati o in programma per confermare questi dati e cercare di identificare i più appropriati setting di pazienti per questi trattamenti, avendo al momento dati abbastanza discrepanti su possibili fattori predittivi.²⁹⁻³⁶ Iniziali dati interessanti sembrano derivare anche da approcci target all'inibizione del pathway di FGF-R.³⁷

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. Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10: 7-14.
3. 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.
4. Puente D, Hartge P, Greiser E, et al. A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women. *Cancer Causes & Control* 2006; 17: 71-9.
5. Dietrich H, Dietrich B. Ludwig Renh (1849-1930) pioneering findings on the aetiology of bladder tumours. *World J Urol* 2001; 19: 151-3.
6. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Bladder cancer: epidemiology, diagnosis, and management. *Cancer Pract* 2002; 10: 311-22.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Aben KK, Witjes JA, Schoenberg MP, et al. Familial aggregation of urothelial cell carcinoma. *Int J Cancer* 2002; 98: 274-8.
11. Sijmons RH, Kiemeneij LA, Witjes JA, Vasen HF. Urinary tract cancer and hereditary non polyposis colorectal cancer: risks and screening options. *J Urol* 1998; 160: 466-70.
12. Crockett DG, Wagner DG, Holmäng S, et al. Upper urinary tract carcinoma in Lynch syndrome cases. *J Urol* 2011; 185: 1627-30.
13. AIOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore, Brescia, 2015.
14. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report

- 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014; Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl 1): 1-144.
15. 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.
 16. Guney S, Guney N, Canogullari Z, Ergenekon E. TaT1 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: 124-8.
 17. 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: 765-9.
 18. 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.
 19. 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: 470-7.
 20. 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; 121(15): 2586-93.
 21. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1927-34.
 22. 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.
 23. 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.
 24. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Preliminary results of M-VAC for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985; 133: 403-7.
 25. 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: 4602-8.
 26. 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.
 27. 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.
 28. 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: 2993-8.
 29. Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014; 558-62.
 30. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387: 1909-20.
 31. Sharma P, Bono P, Kim JW, et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in metastatic urothelial cancer (mUC): Results from the phase I/II CheckMate 032 study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl; Abstr 4501).
 32. Balar AV, Galsky MD, Loriot Y, et al. Atezolizumab (atezo) as first-line (1L) therapy in cisplatin-ineligible locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): Primary analysis of IMvigor210 cohort 1. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl; Abstr LBA4500).
 33. Dreicer R, Hoffman-Censits J, Flaig TW, et al. Updated efficacy and >1-y follow up from IMvigor 210: Atezolizumab (atezo) in platinum (plat) treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC). *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl; Abstr 4515).
 34. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MEDI4736), a PD-L1 antibody, in urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl; Abstr 4502).
 35. Apolo AB, Infante JR, Hamid O, et al. Avelumab (MS-B0010718C; anti-PD-L1) in patients with metastatic urothelial carcinoma from the JAVELIN solid tumor phase 1b trial: Analysis of safety, clinical activity, and PD-L1 expression. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl; Abstr 4514).
 36. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, et al. Pembrolizumab (MK-3475) for advanced urothelial cancer: updated results and biomarker analysis from KEYNOTE-012. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl; Abstr 4502).
 37. Pal SK, Rosenberg JE, Keam B, et al. Efficacy of BGI398, a fibroblast growth factor receptor (FGFR) 1-3 inhibitor, in patients (pts) with previously treated advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC) with FGFR3 alterations. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl; Abstr 4517).

Tiroide

Fattori di rischio

I tumori più comuni della tiroide sono:

- carcinoma papillifero: è l'istotipo più frequente, spesso multifocale;
- carcinoma follicolare: è prevalentemente unifocale;
- carcinoma midollare: caratterizzato dalla presenza di numerose mitosi e positività immunoistochimica per calcitonina;
- 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 dell'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 di 0,10 Gy.¹ 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 a una dieta povera di iodio,² condizione presente in varie aree italiane.³ La combinazione di carenza iodica e cause genetiche è ipotizzata come motivo dell'associazione con la storia clinica di gozzo.⁴ 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^{5,6} 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 germline a carico di diverse porzioni dell'oncogene RET. L'eziologia 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.⁷ 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 protooncogeni 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

Nel 2016 sono attesi circa 15.000 nuovi casi di tumore della tiroide, 4.300 tra gli uomini e 9.700 tra le donne (1% e 5% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).^{Tabella 5-6} Per quanto riguarda le fasce di età, il tumore della tiroide rappresenta l'8% (quinta neoplasia più frequente), l'1% e lo 0,4% di tutti i tumori maschili e il 15% (seconda neoplasia più frequente), il 5% (quinta neoplasia più frequente) e l'1% nelle donne, nelle fasce di età 0-49 anni, 50-69 e 70+, rispettivamente.^{Tabella 7} Il rischio di sviluppare un tumore della tiroide è molto più alto nelle donne che negli uomini (1 su 49 e 1 su 131, rispettivamente); nelle donne il rischio più alto si osserva nelle fascia di età più giovane (1 su 108) e diminuisce progressivamente all'aumentare dell'età.^{Tabella 14} Il trend di incidenza del tumore della tiroide appare stabile negli anni più recenti negli uomini e in aumento statisticamente significativo nelle donne (+3,8% per anno).^{Tabella 21, Figure 26A-B} L'incidenza non mostra gradienti Nord-Sud né negli uomini né nelle donne: in entrambi i sessi l'incidenza appare un po' più elevata nelle Regioni del Centro Italia (9,6 e 28,1 per 100.000, rispettivamente).^{Tabella 22-23}

Mortalità

Nel 2013 sono stati 554 i decessi per tumore della tiroide (215 uomini e 339 donne) in Italia: i decessi sono estremamente rari in tutte le fasce di età.^{Tabella 8-9} Il rischio di morire per questo tumore è molto basso: 1 su 1.243 negli uomini e 1 su 1.093 nelle donne.^{Tabella 11} Il trend di mortalità del tumore della tiroide appare stabile sia negli uomini sia nelle donne.^{Tabella 21, Figure 26A-B} La mortalità è inferiore a 1 caso per 100.000 in entrambi i sessi ed è uniforme su tutto il territorio nazionale.^{Tabella 24-25}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori della tiroide in Italia è pari al 91% negli uomini e al 96% nelle donne. La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno o il quinto anno dalla diagnosi è 95% negli uomini e 99% nelle donne.⁸ La sopravvivenza a 5 anni è pari all'89% negli uomini nelle Regioni del Nord mentre al Sud si registrano sopravvivenze più basse (78%): nelle donne esiste un debole gradiente Nord-Sud.^{Tabella 26}

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di tumore della tiroide sono 160.307 (35.457 uomini e 124.850 donne).^{Figura 5} Il tasso di prevalenza, per 100.000 abitanti, mostra valori più elevati nelle Regioni del Centro-Sud rispetto al Nord sia negli uomini sia nelle donne.^{Tabella 27} 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 (352/100.000).⁹

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.¹⁰⁻¹² All'esame clinico con palpazione della regione anteriore del collo e delle stazioni linfonodali laterocervicali e sovraclaveari, può seguire l'ecografia con eco-color Doppler della tiroide e delle stazioni linfonodali loco-regionali e un agoaspirato eco-guidato.¹³

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 (<1 cm) 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 a 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 Wolff-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 <1 cm).

L'ablazione facilita il follow-up mediante le successive scintigrafie con ¹³¹I e tramite il dosaggio di tireoglobulina, che si suppone essere soppressa in caso di ablazione completa di residui tiroidei e neoplastici.¹⁴

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 monochimioterapia sono i platini (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 radiometabolica, è raccomandato l'impiego di agenti a bersaglio molecolare.¹⁵⁻¹⁹

- **Tumori midollari della tiroide (MTC)**

Vandetanib e cabozantinib sono inibitori tirosino-chinasi multitarget che hanno dimostrato di incrementare la PFS in pazienti con MTC metastatico.

Vandetanib è un inibitore di RET, VEGFR, EGFR. In uno studio di fase III randomizzato ha dimostrato un aumento di PFS rispetto al placebo (n = 331; HR 0,46; p <0,001).^{20,21} FDA ed EMA ne hanno approvato l'uso per pazienti con MTC localmente avanzato o metastatico non eleggibili a chirurgia e in progressione.

Cabozantinib è inibitore di RET, VEGFR2, MET. In un recente studio randomizzato di fase III (EXAM) ha dimostrato di migliorare la PFS rispetto al placebo (n = 330; 11,2 vs 4 mesi; HR 0,28; p <0,001).²² Il farmaco possiede la stessa indicazione clinica di vandetanib.

È utile considerare l'utilizzo di altri TKI (sorafenib, sunitinib, pazopanib) a fallimento di tali opzioni terapeutiche. Possibile l'impiego di dacarbazina o associazioni.

- **Tumori differenziati della tiroide**

Tra i farmaci biologici, si segnalano il sorafenib e il lenvatinib, quest'ultimo di più recente introduzione e recentemente approvato dall'agenzia regolatoria europea.

Sorafenib (antitirochinico “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.²³ 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).²⁴ I pazienti trattati hanno avuto tossicità nel 40% dei casi, e la tossicità provocava interruzione del trattamento nel 14,2%.

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

- 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.
- William ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer in an iodine rich area: a histopathological study. *Cancer* 1977; 39: 215-22.
- 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.
- Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384 (9940): 319-28.
- 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.
- 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: 813-7.
- Tamimi DM. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2002; 10: 141-6.
- AIOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore, Brescia, 2015.
- AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl 1): 1-144.
- 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: 595-9.
- 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.
- 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.
- Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351:1764-71.
- Klubo-Gwiezdzinska 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: 310-7.
- Sherman SI. Targeted therapies for thyroid tumors. *Mod Pathol* 2011; 24 (Suppl 2): S44-52.
- Dadu R, Devine C, Hernandez M, et al. Role of salvage targeted therapy in differentiated thyroid cancer patients who failed first-line sorafenib. *JCEM* 2014; 10: 1-9.
- Nixon IJ, Shaha AR, Tuttle MR. Targeted therapy in thyroid cancer. *Current Opinion* 2013; 21: 130-4.
- Haralaldottir S, Shah MH. An update on clinical trials of targeted therapies in thyroid cancer. *Current Opinion* 2014; 26: 36-44.
- Wells SA jr, Santoro M. Update: the status of clinical trials of kinase inhibitors in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 1543-55.
- 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.
- Solomon B, Rischin D. Progress in molecular targeted therapy for thyroid cancer: vandetanib in medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 119-21.
- Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozan-

tinib in progressive medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3639-47.

23. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al.; DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid

cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384(9940): 319-28.

24. Schlunberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *NEJM* 2015; 7: 621-30.

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* (leiomiosarcomi, fibrosarcomi e GIST), *melanomi, linfomi e NET*. Da oltre un decennio il rapporto fra SCC e ADK ha iniziato a 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.¹

I principali fattori di rischio rimangono fumo e alcool, responsabili nei Paesi occidentali del 90% dei casi con effetto cancerogeno sinergico e moltiplicativo, se associati. L'acetaldeide presente sia come metabolita dell'alcool che nel fumo di sigaretta ha un ruolo nella patogenesi del SCC.² Nei Paesi dell'Est asiatico, le micotossine e i nitroso composti, metaboliti di cibi conservati o contaminati da muffe, sono tra 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.³ L'infezione virale da HPV, con HPV-DNA isolato soprattutto in casistiche dell'Est asiatico,⁴ 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,⁵ e nella tilosi (NEPPK), disordine genetico segregante con modalità autosomica dominante (gene TOC).⁶ 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*).⁷

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 eso-

fageo⁸ e l'insorgenza di adenocarcinoma è stimata in 6,3 casi ogni 1000 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 ad 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.⁹ L'infezione da *Helicobacter pylori* ha un moderato effetto protettivo.¹⁰

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 *cluster* 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) sia 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 FOXF1.¹¹

Incidenza

I casi di tumore dell'esofago attesi nel 2016 sono circa 2.100: 1.500 tra gli uomini e 600 tra le donne (1% e 0,3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente). L'incidenza non cambia nelle tre fasce di età esaminate.^{Tabella 5-6}

Il rischio di sviluppare un tumore dell'esofago è pari a 1 caso su 183 negli uomini e 1 su 710 nelle donne: in entrambi i sessi il rischio aumenta all'aumentare dell'età.^{Tabella 4 e 14}

Il trend di incidenza appare in diminuzione, statisticamente significativa, negli uomini (-2,5% per anno) e stabile nelle donne: negli uomini sono in calo solo le forme squamose (-3%), mentre nelle donne calano solo le forme di adenocarcinoma (-1,9%).^{Tabella 21, Figure 9A-B}

L'incidenza del tumore dell'esofago presenta tassi lievemente più alti nelle Regioni del Nord sia negli uomini sia nelle donne (4,9 e 1,2 per 100.000, rispettivamente) rispetto alle Regioni del Centro-Sud.^{Tabella 22-23}

Mortalità

Nel 2013 sono stati 1.805 i decessi per tumore dell'esofago (1.356 uomini e 449 donne) in Italia pari all'1% dei decessi per tumore, senza significative differenze per fasce di età.^{Tabella 8}

Il rischio di morire è pari ad 1 caso su 198 negli uomini e 1 su 1.243 nelle donne.^{Tabella 11}

Il trend di mortalità appare in calo, statisticamente significativo, negli uomini (-3,6% per anno) e stabile nelle donne.^{Tabella 21, Figure 9A-B} I tassi sono lievemente più alti nelle Regioni del Nord sia negli uomini sia nelle donne rispetto alle Regioni del Centro-Sud.^{Tabella 24-25}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei tumori dell'esofago in Italia è pari all'11,7%, in linea con la media europea (12,4%) e del Nord Europa (10,5%).^{Tabella 17-18}

La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno, è pari a 32% negli uomini e 39% nelle donne, mentre la probabilità di sopravvivere, essendo sopravvissuti al 5° anno dalla diagnosi, sale al 95% e 92% rispettivamente.¹²

La sopravvivenza a 5 anni non mostra differenze geografiche in entrambi i sessi.^{Tabella 26}

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di tumore dell'esofago sono 4.181, per il 73% di sesso maschile. Il tasso di prevalenza per 100.000 abitanti è un po' più alto al Nord rispetto alle Regioni del Centro-Sud.^{Tabella 27} Appena il 38% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (28/100.000).¹³

Diagnosi precoce

Non ci sono evidenze a supporto di efficacia dello screening endoscopico nel ridurre la mortalità per neoplasia esofagea a causa di bassa incidenza, bassa accettabilità e 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 mucosetomia 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.¹⁴⁻¹⁶

Trattamento

La diagnosi è istologica su 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 e inferiore dall'arcata dentaria in cm, e la distanza di inizio e termine della neoplasia.¹⁷ L'ecoendoscopia (EUS) è il metodo più sensibile per definire il livello di infiltrazione e le adenopatie peritumorali, ma è ancora troppo operatore-dipendente;¹⁸ va riservata ai pazienti candidati alla chirurgia o a mucosetomia dopo l'esecuzione della TC. La TC convenzionale,¹⁹ torace e addome, è adeguata per rilevare le metastasi a distanza. L'endoscopia in presenza di lesioni sovracarenali deve comprendere la panendoscopia delle vie aeree superiori, la valutazione della motilità delle corde vocali e della situazione broncopolmonare, influenti sulla indicazione e sui rischi chirurgici.^{20,21} L'ecografia è l'esame più sensibile per la valutazione delle stazioni linfonodali laterocervicali sopraclavari ed è indicata nella stadiazione delle lesioni sovracarenali. Analisi della funzionalità midollare, renale, epatica, cardiaca, polmonare, profilo proteico e valutazione dietetica in caso di calo ponderale maggiore del 10% sono indispensabili nella formulazione del programma terapeutico.^{22,23}

Il piano di trattamento deve considerare le comorbilità, la sede, l'istotipo, le risposte, le tossicità attese, 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 completamen-

te resecabile non metastatica, in condizioni cliniche adeguate (fit) (cT1-2N0M0).²⁴ La linfadenectomia anche cervicale (3 campi) ha una maggiore morbilità.²⁵ Non vi sono differenze nel risultato perioperatorio e nella prognosi fra esofagectomia in toracotomia o laparoscopia videoassistita.²⁶ 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.²⁷

L'analgesia peridurale postoperatoria riduce sensibilmente le complicanze respiratorie e il leakage anastomotico, riducendo la mortalità perioperatoria.²⁸ 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.^{29,30} Il vantaggio della CRT nell'ADK va bilanciato con l'aumento della morbilità rispetto alla sola CT. Nessuna metodologia di ristadiazione è affidabile quanto la chirurgia nel definire la risposta al trattamento preoperatorio;³¹ l'intervallo suggerito fra questo e la chirurgia è di 6-8 settimane.³² 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%).³³

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.³⁴

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).³⁵

La chemioterapia di associazione standard è cisplatino e fluorouracile per 4 cicli sia per l'SCC sia per l'ADK,²⁸ l'associazione di carboplatino e paclitaxel settimanale è meglio tollerata³⁶ 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.³⁷ La CRT preoperatoria, pur più tossica della sola CT preoperatoria,^{38,39} nell'insieme non è più tossica dell'intera CT perioperatoria.

Nei pazienti con ADK metastatico con HER2 (15-30%) iperespresso in immunohistochimica (3+) o 2+ con conferma di amplificazione alla Fish, vi è un vantaggio in sopravvivenza associando il trastuzumab a cisplatino/fluoropirimidine.⁴⁰ 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.^{41,42} Anche per le neoplasie sia squamose che ADK dell'esofago e della giunzione sono in corso protocolli

di studio controllati sia in prima linea sia in linee successive con anti PD-1 (nivolumab o pembrolizumab) sia in monoterapia sia in associazione a chemioterapia sulla base di dati preliminari di studi di fase I-II che documentano un tasso di risposta di circa il 20-30% in pazienti pretrattati.⁴³

In entrambi gli istotipi, in presenza di recidiva loco-regionale 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, et al. 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>, accessed on day/month/year
2. Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, et al. Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1383-7.
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, et al. 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: 959-64.
5. Cui R, Kamatani J, Takahashi A, et al. Functional variants in ADH1B and ALDH2 coupled with alcohol and smoking synergistically enhance esophageal cancer risk. *Gastroenterology* 2009; 137: 1768-75.
6. Kelsell DP, Risk JM, Leigh IM, et al. Close mapping of the focal non-epidermolytic palmoplantar keratoderma (PPK) locus associated with oesophageal cancer (TOC). *Hum Mol Genet* 1996; 5: 857-60.
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: 689-91.
9. Corley 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: 1462-70.
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: 1131-8.
12. AIOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore, Brescia, 2015.
13. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl 1): 1-144.
14. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009; 360 (22): 2277-88.
15. Shaheen NJ, Peery AF, Overholt BF, et al. Biopsy depth after radiofrequency ablation of dysplastic Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2010; 72 (3): 490-6 e1.
16. Chennat J, Konda VJ, Ross AS, 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.
17. Palmes D, Bruwer M, Bader FG, 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.
18. Choi J, Kim SG, Kim JS, et al. 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.
19. Thureau K, Palmes D, Franzius C, 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.
20. Riedel M, Hauck RW, Stein HJ, et al. Preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by esophageal cancer: a prospective study. *Chest* 1998; 113 (3): 687-95.
21. Ott K, Bader FG, Lordick F, et al. 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.
22. 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.
23. Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S, et al. The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients.

- Support Care Cancer 2012; 20 (8): 1919-28.
24. 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.
 25. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2010; 251 (1): 46-50.
 26. Sgourakis G, Gockel I, Radtke A, et al. Minimally invasive versus open esophagectomy: meta-analysis of outcomes. *Dig Dis Sci* 2010; 55 (11): 3031-40.
 27. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, 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.
 28. Michelet P, Roch A, D'Journo XB, et al. Effect of thoracic epidural analgesia on gastric blood flow after oesophagectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51 (5): 587-94.
 29. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, 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.
 30. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, 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.
 31. Schneider PM, Metzger R, Schaefer H, 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.
 32. 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.
 33. Ott K, Lordick F, Molls M, et al. Limited resection and free jejunal graft interposition for squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus. *Br J Surg* 2009; 96 (3): 258-66.
 34. 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 (10): 725-30.
 35. Sgourakis G, Gockel I, Karaliotas C, et al. Survival after chemotherapy and/or radiotherapy versus self-expanding metal stent insertion in the setting of inoperable esophageal cancer: a case-control study. *BMC Cancer* 2012; 12: 70.
 36. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (22): 2074-84.
 37. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (1): 11-20.
 38. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, 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.
 39. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, 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.
 40. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova 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.
 41. 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: 31-9.
 42. Wilke H, 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: 1224-35.
 43. Lote H, Cafferkey C, Chau I. PD-1 and PD-L1 blockade in gastrointestinal malignancies. *Cancer Treat Rev* 2015; 41 (10): 893-903. doi: 10.1016/j.ctrv.2015.09.004

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* umano¹ 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.² Una componente familiare del rischio è stata riconosciuta, pur nella difficoltà di discriminare tra fattori propriamente genetici (immunodeficienza)³ e la condivisione di fattori ambientali.⁴⁻⁶ 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.⁷ 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 endometrioide, 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.⁸ 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.⁹

I tumori maligni mesenchimali più frequenti sono rappresentati dai leiomioidi sarcomi

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 endometriale. I tumori dello stroma endometriale, molto più rari, insorgono generalmente in donne più giovani, rispetto a tutte le altre neoplasie maligne¹⁰ e, quando di basso grado, condividono una traslocazione cromosomica ricorrente [t (7;17) (p15;q21)].¹¹

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)¹² 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.¹³

Incidenza

Nel 2016 sono attesi circa 10.500 nuovi casi di tumore dell’utero, 8.200 a carico del corpo e 2.200 a carico della cervice uterina (5% e 2% rispettivamente di tutti i tumori incidenti nelle donne).^{Tabella 5-6}

Per quanto riguarda le fasce di età, il tumore del corpo dell’utero rappresenta il 3%, il 7% (terza neoplasia più frequente) e il 4% di tutti i tumori femminili rispettivamente nelle fasce di età 0-49 anni, 50-69 e 70+. Il tumore della cervice invece è più frequente nella fascia giovanile (4% dei casi, quinta neoplasia più frequente), mentre dopo i 50 anni rappresenta complessivamente l’1% dei tumori femminili.^{Tabella 7}

Il trend di incidenza del tumore del corpo dell’utero appare costante, mentre in calo statisticamente significativo è il tumore della cervice uterina (-2,2% per anno).^{Tabella 21, Figura 20}

L’incidenza del tumore dell’utero non presenta gradienti Nord-Sud né per i tumori del corpo né per quelli dell’utero non specificato.^{Tabella 22-23}

Mortalità

Nel 2013 sono stati 2.952 i decessi per tumore dell’utero (2.515 per altre parti dell’utero e 437 per cervice uterina) pari al 4% dei decessi per tumore nelle donne, senza significative differenze per fasce di età.^{Tabella 8}

Il rischio di morire per un tumore dell’utero totale (non specificato se corpo o cervice) è 1 su 134.^{Tabella 11} Il trend totale appare in diminuzione, statisticamente significativa (-1,0% per anno).^{Tabella 21, Figura 20} La mortalità non presenta gradienti Nord-Sud né per i tumori del corpo né per quelli della cervice uterina.^{Tabella 24-25}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni per i tumori del corpo dell’utero in Italia è pari al 76,1%, in linea con la media europea (76,2%) e del Nord Europa (76,2%).^{Tabella 17-18}

La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi è pari all’82% essendo vissuti il primo anno e al 92% essendo vissuti 5 anni dalla diagnosi.¹⁴ La sopravvivenza a 5 anni mostra valori lievemente superiori nelle Regioni del Centro- Nord (78-76%) rispetto al Sud (71%).^{Tabella 26}

La sopravvivenza a 5 anni per i tumori del collo dell’utero in Italia è pari al 67,5%, statisticamente superiore alla media europea (62,4%), ed in linea con i paesi del Nord

Europa (67,1%).^{Tabella 17-18} La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi è pari al 77% essendo vissuti il primo anno e al 92% essendo vissuti 5 anni dalla diagnosi.¹⁴ La sopravvivenza a 5 anni mostra lievi differenze tra Nord e Sud.^{Tabella 26}

Prevalenza

In Italia le donne vive, con diagnosi di tumore del corpo dell'utero sono poco più di 100.000.^{Figura 5} Il tasso di prevalenza, per 100.000 donne, è più alto nelle Regioni del Nord sia per il corpo sia per la cervice uterina.^{Tabella 27}

Oltre il 70% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (1.139/100.000).¹⁵

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.¹⁶ 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.

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.¹⁷

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 e 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 asintomatica; 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 di 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.¹⁸

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.¹⁹ La terapia dello stadio IA2 e dello stadio IA1 in presenza di coinvolgimento degli spazi linfovaskolari, 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 un'ampia conizzazione con la linfoadenectomia.²⁰ In caso di malattia più avanzata (stadio IB1, IIA), si può considerare sia l'opzione chirurgica sia 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 stenosi vaginale, cistiti ed 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 radio sensibilizzante, seguita da brachiterapia.²¹ La chemioterapia neoadiuvante seguita da isterectomia radicale e linfoadenectomia pelvica e paraortica rappresenta un approccio possibile con risposte sovrapponibili alla radioterapia, sebbene una ra-

dioterapia 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 confirmatorio 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 di 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.²² 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 controbalanciati con l'efficacia e 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 ben definite.²³ *Basso rischio*: tumori G1-G2 che infiltrano il miometrio per <50% del suo spessore senza LVSI (stadio FIGO IA G1-G2 no LVSI). *Rischio intermedio*: tumori G1-G2 che infiltrano il miometrio per >50% del suo spessore senza evidenza di LVSI (IB G1-G2, no LVSI). *Rischio intermedio-alto*: tumori scarsamente differenziati che infiltrano l'endometrio per <50% dello spessore, indipendentemente dalla presenza di LVSI o tumori G1-G2 che presentano LVSI indipendentemente dal grado di infiltrazione (stadi FIGO IA G3 o IA o B G1-G2 con LVSI). *Alto rischio*: tumori scarsamente differenziati che infiltrano il miometrio per >50% del suo spessore, stadi II-III-IV (stadi FIGO IB G3, stadio II, III e IV). Rientrano nella categoria ad alto rischio tutti i tumori dell'endometrio tipo 2 (istotipi speciali) indipendentemente da 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 eseguita per via laparoscopica negli stadi iniziali o addominale negli stadi avanzati con annessiectomia bilaterale e colpectomia del terzo superiore della vagina. La linfadenectomia 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.²⁴

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.²⁵ Nelle pazienti a rischio intermedio lo studio Portec 2,²⁶ 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.²⁷

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). All'ASCO 2015 il gruppo MITO ha presentato i risultati del primo studio randomizzato che confronta la chemioterapia standard con carboplatino-paclitaxel verso la stessa combinazione con l'aggiunta del bevacizumab nella malattia avanzata e metastatica. Lo studio ha dimostrato un vantaggio significativo per il braccio sperimentale in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) (8,7 vs 13 mesi) e risposte obiettive al trattamento (RR) (54% vs 73%) con un trend per sopravvivenza globale (OS) (18 vs 23,5 mesi) pur essendo il dato di OS ancora immaturo.²⁸ La combinazione di radio- e chemioterapia può rappresentare una valida strategia per migliorare il controllo sia locale sia a distanza della malattia, specie nelle pazienti non stadiate correttamente e 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 sola radioterapia vs un braccio sperimentale costituito dalla radio-chemioterapia concomitante seguita dalla chemioterapia (PORTEC 3).

Alla luce delle evidenze di letteratura fino ad oggi pubblicate, sono state recentemente aggiornate le linee guida europee sul trattamento adiuvante del carcinoma dell'endometrio²³ che suggeriscono:

- nel basso rischio: nessun trattamento adiuvante;
- nel rischio intermedio: nessun trattamento adiuvante o una brachiterapia con la finalità di ridurre il rischio di recidiva locale senza impattare sulla sopravvivenza;
- nel rischio intermedio-alto: se la paziente non ha effettuato la linfadenectomia, il

trattamento adiuvante è rappresentato dalla radioterapia esterna; se la paziente ha effettuato la linfadenectomia (e i linfonodi sono negativi) il trattamento adiuvante è rappresentato dalla brachiterapia;

- nell'alto rischio: se la paziente non ha effettuato la linfadenectomia, il trattamento adiuvante è rappresentato dalla combinazione di chemioterapia sistemica e radioterapia esterna; se la paziente ha effettuato la linfadenectomia e i linfonodi sono negativi, il trattamento adiuvante è rappresentato dalla radioterapia esterna; il ruolo della chemioterapia è oggetto di studio in questo momento; se la paziente ha effettuato la linfadenectomia e i linfonodi sono positivi, il trattamento adiuvante è rappresentato dalla combinazione di chemioterapia e radioterapia esterna.

Il trattamento di scelta dei sarcomi dell'utero è rappresentato dall'isterectomia, mentre non abbiamo dati che l'annessiectomia bilaterale aumenti la sopravvivenza (sebbene il 40-70% dei leiomioidi esprima 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 la 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 citoreduzione.²⁹ Il leiomioidioma 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 leiomioidiomi 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. Per 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 leiomioidiomi uterini al primo stadio.²⁹

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.³¹

Nella malattia avanzata non c'è una singola definita strategia chemioterapica e le varie opzioni terapeutiche (doxorubicina monoterapia, doxorubicina-ifosfamide, gemcitabina monoterapia e gemcitabina-docetaxel, adriamicina-dacarbazina) devono essere valutate alla luce della schedula di trattamento, della tossicità, delle comorbilità della paziente e del volume di malattia. Opzioni per la seconda linea sono rappresentate dalla trabectedina, dal pazopanib, dalla dacarbazina e dalla temozolomide. 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 leiomiomasarcomi uterini della gemcitabina e delle antracicline.³² Uno studio randomizzato recentemente pubblicato, che ha confrontato la trabectedina con la dacarbazina nel trattamento di seconda linea dei lipo e leiomiomasarcomi metastatici, ha riportato un significativo vantaggio in termini di PFS (4,2 vs 1,5 mesi) per la trabectedina.³³ L'aggiunta del bevacizumab alla combinazione di gemcitabina-taxotere nel trattamento di prima linea della malattia metastatica non si è tradotta in un miglioramento della PFS, dell'OS e del RR rispetto alla sola chemioterapia.³⁴ L'ormonoterapia con inibitori dell'aromatasi può rappresentare un'opzione terapeutica per i leiomiomasarcomi 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 sull'opportunità di un trattamento adiuvante dopo metastasectomia, per cui in casi di completa radicalità l'approccio più condiviso è di sola osservazione.³⁵

Il *carcinosarcoma*, il secondo per frequenza dopo il leiomiomasarcoma tra i sarcomi uterini, è oggi ritenuto più simile a 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 di peritoneo e retroperitoneo. Essendo ritenuti tumori endometriali ad alto rischio di tipo 2, rispetto ai quali hanno però una prognosi peggiore, 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.³⁵

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 all'annessiectomia, che può essere omes-

sa 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% e, 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.³⁷ 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.³⁸ Per 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 ad un tempo variabile di 9-65 mesi), vista la natura indolente della malattia, una citoriduzione ottimale seguita da un'ormonoterapia adiuvante sembra conferire un vantaggio di sopravvivenza. La chemioterapia rimane un'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%.³⁸

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 il quale si suggerisce un trattamento chemioterapico con gli stessi farmaci attualmente utilizzati nei sarcomi indifferenziati dei tessuti molli.³⁸⁻⁴⁰

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.³⁸⁻⁴⁰

L'*adenosarcoma uterino* rappresenta il 5% dei sarcomi uterini; è un tumore caratterizzato da una componente epiteliale benigna e una componente stromale 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.³⁵ 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.³⁹ 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.⁴¹

Bibliografia

1. International Agency for Research on Cancer. IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Human Papillomaviruses. IARC Press, 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: 1787-91.
3. Hemminki K, Dong C, Vaitinen P. Familial risks in cervical cancer: is there an hereditary component? *Int J Cancer* 1999; 82: 775-81.
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: 2699-701.
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 FA, 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, et al. 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 trans-splicing in normal and neoplastic human cells. *Cell Cycle* 2009; 8: 218-22.
12. Dinh TV, Slavin RE, Bhagavan BS, et al. Mixed müllerian tumors of the uterus: a clinicopathologic study. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 388-92.
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: 280-5.
14. AIOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore, Brescia, 2015.
15. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl 1): 1-144.
16. Osservatorio Nazionale Screening. <http://www.osservatorionazionalecreening.it/content/i-numeri-degli-screening>
17. 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.
18. Lopez M. *Oncologia Medica Pratica*. Società Editrice Universo, II edizione 2005. Tumori ginecologici pp 1439-49.
19. Burghardt E, Holzer E. Diagnosis and treatment of micro-invasive carcinoma of the cervix uteri. *Obstet Gynecol* 1977; 49: 641-53.
20. 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: 912-6.
21. 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; 119 (2): 325-31.
22. Tewary K, Sill M, Long HJ, et al. Improved Survival with Bevacizumab in advanced Cervical Cancer. *NEJM* 2014; 370 (8): 734-43.
23. Colombo N, Creutzberg C, Amant F. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up. *Radiotherapy and Oncology* 2015; 117: 559-81
24. May K, Bryant A, Dickinson HO, et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (1): Review.
25. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Uterine neoplasms, 2016.
26. 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.
27. 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 Oncolo-

- gy Group Trial. 45° Annual Meeting of Women's Cancer, SGO2014, Tampa.
28. Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, et al. Randomized phase II trial of Carboplatin-Paclitaxel compared to Carboplatin-Paclitaxel-Bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: The MITO END-2 trial. *J Clin Oncol* 2015; 33 [Suppl 15, Abstr 5502].
 29. Chiang S, Oliva E. Recent developments in uterine mesenchymal neoplasms. *Histopathology* 2013; 62: 124-37.
 30. Reichardt P. The treatment of uterine sarcomas. *Ann Oncol* 2012; 23 [Suppl 10]: 151-7.
 31. 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.
 32. Casali PG. Histology- and non-histology-driven therapy for treatment of soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2012; [Suppl 10]: 167-9.
 33. Demetri GD, von Mehren M, Jones RL, et al. Efficacy and Safety of Trabectedin or Dacarbazine for Metastatic Liposarcoma or Leiomyosarcoma After Failure of Conventional Chemotherapy: Results of a Phase III Randomized Multicenter Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34 (8): 786-93.
 34. Hensley ML, Miller A, O'Malley DM, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2015; 33 (10): 1180-5.
 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, et al. 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. Garcia-Martinez E, Egea Prefasi L, Garcia-Donas J, et al. Current management of uterine sarcomas. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 307-14.
 41. Naaman Y, Shveiky 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 interessa le popolazioni di Nord-America, Europa e Oceania.¹ 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:² tra i fattori genetici e fenotipici responsabili del 10-15% dei melanomi cutanei si annoverano il fototipo cutaneo chiaro, il numero totale di nevi e in particolare di nevi displastici, la storia familiare di melanoma per la quale è stata invocata la mutazione ereditaria di un gene oncosoppressore (CDKN2A)³ e 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).⁴ 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 in rapporto sia alle dosi assorbite sia al tipo di esposizione (intermittente più che cronica) e 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.

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 ad aumentare l'esposizione solare in coloro che ne fanno uso.⁶ 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.⁷

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.⁸⁻¹⁰ 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.¹¹

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 agricoltura¹² 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 ad un aumento di irradiazione UV e in prospettiva è pronosticabile un ruolo maggiore di questo fenomeno in relazione ai gas dannosi rilasciati in atmosfera.¹³

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, antivaiolosa) così come alcune malattie infettive contratte in giovane età hanno mostrato un ruolo protettivo nei confronti del melanoma.¹⁴

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 tè verde.¹⁵ Interessanti sono i dati relativi alla correlazione tra il consumo di caffè e la riduzione del rischio di melanoma, come pure, al contrario, tra un eccessivo consumo di agrumi e l'aumentato rischio di contrarre un melanoma.^{16,17}

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 sulla 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.¹⁸

Incidenza

Nel 2016 in Italia sono attesi circa 13.800 nuovi casi di melanoma della cute, 7.200 tra gli uomini e 6.600 tra le donne (3% di tutti i tumori in entrambi i sessi).^{Tabella 5-6} Per quanto riguarda le fasce di età, il melanoma rappresenta il 9% dei tumori giovanili negli uomini (seconda neoplasia più frequente), il 3% e il 2% nelle fasce di età 50-69 e 70+. Nelle donne rappresenta il 7% di tutti i tumori (terza neoplasia più frequente), il 3% e il 2% nelle fasce di età 50-69 e 70+.^{Tabella 7} Il rischio di sviluppare un melanoma cutaneo è elevato sia negli uomini (1 su 66) sia nelle donne (1 su 84): negli uomini il rischio è un po' più basso nei giovani mentre nelle donne il rischio si mantiene costante in tutte e tre le fasce di età.^{Tabella 14}

Il trend di incidenza appare in aumento, statisticamente significativo, sia negli uomini (+3,1% per anno) sia nelle donne (+2,6% per anno).^{Tabella 21, Figure 17A-B}

L'incidenza mostra tassi più elevati nel Centro-Nord sia negli uomini sia nelle donne, nelle Regioni del Sud l'incidenza è molto più bassa (-48% negli uomini e -46% nelle donne).^{Tabella 22-23}

Mortalità

Nel 2013 sono stati 1948 i decessi per melanoma cutaneo (111 uomini e 837 donne) in Italia.^{Tabella 8} pari all'1% dei decessi per tumore in entrambi i sessi, senza differenze per fasce di età.

Il rischio di morire è pari a 1 caso su 306 negli uomini e 1 su 535 nelle donne.^{Tabella 11} Il trend di mortalità del melanoma cutaneo appare stabile in entrambi i sessi.^{Tabella 21, Figure 17A-B} Non vi sono gradienti Nord-Sud in entrambi i sessi.^{Tabella 24-25}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni per i melanomi cutanei in Italia è pari all'85,4%, statisticamente superiore alla media europea (83,2%), ma inferiore al Nord Europa (87,7%).^{Tabella 17-18} Nei Paesi del Sud Europa, tra cui l'Italia, esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dall'89,9% registrato nei pazienti giovani (15-44 anni) al 70,3 dei pazienti anziani (75+).^{Tabella 19}

La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno, è pari all'87% negli uomini e al 91% nelle donne, mentre la probabilità di sopravvivere essendo sopravvissuti al 5° anno dalla diagnosi sale al 96% in entrambi i sessi.¹⁹

La sopravvivenza a 5 anni mostra differenze geografiche in entrambi i sessi, i valori sono mediamente più elevati nelle Regioni del Centro-Nord rispetto al Sud Italia.^{Tabella 26}

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di melanoma cutaneo sono 129.387 (58.636 uomini e 70.751 donne).^{Figura 5}

La prevalenza completa mostra valori più elevati al Centro-Nord rispetto alle Regioni del Sud Italia.^{Tabella 27}

Oltre il 63% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (20/100.000).²⁰

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), e 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 loco-regionali 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).^{21,22} 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 diagnostica. La diagnosi clinica di melanoma è generalmente difficoltosa ed è condizionata direttamente dall'esperienza del clinico con variabile sensibilità oscillante tra il 50 e l'85%.²³

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 (pT1b), contestualmente all'ampliamento del piano cicatriziale si effettua la biopsia del linfonodo sentinella.²⁴

Il trattamento adiuvante del melanoma è contemplato nei casi ad alto rischio di recidiva, ovvero in presenza di una lesione primitiva molto spessa o ulcerata (stadio IIB-IIC) o in caso di positività metastatica dei linfonodi (stadio III).²⁵ 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)].²⁶ 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.²⁷ Sono ancora in fase di sperimentazione il vemurafenib e la combinazione dabrafenib/trametinib (nei pazienti con mutazione del gene BRAF). Sono attualmente in corso altri due studi di immunoterapia adiuvante: il primo confronta il nivolumab con l'ipilimumab al dosaggio di 10 mg/kg (potranno essere arruolati pazienti ad alto rischio; IIB-C e IV NED), il secondo confronta il pembrolizumab con il 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 or-

gani) in particolare a livello dei tessuti molli e/o linfonodi distanti; in questi casi è stato evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale.²⁸

Con l'avvento dei nuovi agenti immunoterapici (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab)²⁹⁻³¹ e target (quali il vemurafenib,³² il dabrafenib,³³ il trametinib³⁴ e il cobimetinib³⁵) l'approccio al paziente con melanoma avanzato è cambiato radicalmente. Il primo step nel trattamento di un paziente con melanoma metastatico è la valutazione dello status mutazionale. Il 40-50% dei melanomi cutanei ha una mutazione in V600 del gene BRAF. Tale mutazione identifica quei pazienti che possono beneficiare del trattamento con la combinazione di dabrafenib/trametinib e vemurafenib/cobimetinib 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 MEK³⁶ (nei mutati in NRAS) e quelli di cKIT.³⁷ Dopo i risultati positivi dello studio di fase III NEMO,³⁸ che ha confrontato l'attività del binimetinib (un inibitore di MEK) con la dacarbazina nella popolazione con melanoma avanzato mutata nel gene NRAS, sarà molto probabile nel prossimo futuro (dopo approvazione degli enti regolatori) l'utilizzo di tale farmaco in questo gruppo di pazienti.

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 e 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/trametinib³⁹ e vemurafenib/cobimetinib³⁵) 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 all'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. Da menzionare, come accennato in precedenza, sono i recenti risultati dello studio NEMO, studio di fase III randomizzato che ha confrontato, nella prima linea di trattamento e nei pazienti pretrattati con immunoterapia mutati in NRAS, il binimetinib con la dacarbazina.³⁸ Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario, la PFS (2,8 mesi vs 1,5 mesi; HR 0,62; p <0,001). Da segnalare il miglior risultato ottenuto nel sottogruppo di pazienti pretrattati con immunoterapia (PFS 5,5 mesi vs 1,6 mesi). Sulla scorta di questi dati, con la possibile approvazione da parte degli enti regolatori, il binimetinib potrebbe essere utilizzato nella pratica clinica. I risultati ottenuti ne consiglierebbero l'uso nei pazienti NRAS mutati dopo fallimento dell'immunoterapia.

Gli inibitori di cKIT, invece, sono utilizzati in studi sperimentali oppure off label.

Il trattamento della malattia avanzata con ipilimumab²⁹, 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.⁴⁰ 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 l'ipilimumab è approvato in Italia nel trattamento del melanoma avanzato in prima e seconda linea.

Tuttavia, gli anti-PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) hanno dimostrato un'efficacia e un profilo di tossicità nettamente migliori dell'ipilimumab. Infatti, recentemente sono stati riportati i dati di alcuni studi randomizzati di fase II e III che hanno valutato il trattamento del melanoma con nivolumab e pembrolizumab in prima e successive linee di trattamento. Recentemente sono stati mostrati 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.^{41,42} Il pembrolizumab ha dimostrato una superiorità in termini di risposte, PFS e OS (HR per pembrolizumab ogni 2 settimane 0,68; 95% CI 0,53-0,87; $p = 0,00085$; HR per pembrolizumab ogni 3 settimane 0,68; 95% CI 0,53-0,86; $p = 0,00083$) rispetto all'ipilimumab.

Anche nello studio randomizzato CheckMate 067, studio di fase III che ha confrontato la combinazione ipilimumab/nivolumab e il nivolumab in monoterapia all'ipilimumab in monoterapia, il nivolumab ha mostrato un vantaggio rispetto all'ipilimumab in termini di risposte (47,3% vs 19%) e PFS (6,9 mesi vs 2,9 mesi; HR 0,57; $p < 0,0001$).⁴³ Da menzionare anche lo studio CheckMate 066, studio randomizzato di fase III nel trattamento di prima linea dei pazienti BRAF *wild type* che ha confrontato il nivolumab con la dacarbazina, dove il nivolumab ha mostrato una superiorità rispetto al braccio di controllo con la dacarbazina in termini di PFS e OS (HR 0,43; 95% CI 0,33-0,57; $p < 0,001$) e con il 70,7% di pazienti vivi a 1 anno e il 57,7% vivi a 2 anni;^{44,45} dati questi superiori a quelli ottenuti dall'ipilimumab.

Inoltre, sia nivolumab sia pembrolizumab hanno mostrato un'efficacia superiore alla chemioterapia nei pazienti pretrattati con ipilimumab: nello studio CheckMate 037, studio randomizzato di fase III nei pazienti pretrattati con ipilimumab e inibitori di BRAF (seconda e terza linea), il nivolumab si è dimostrato superiore al trattamento con chemioterapia in termini di risposte e PFS;⁴⁵ nello studio KEYNOTE-002, studio randomizzato di fase II nei pazienti resistenti all'ipilimumab (setting di pazienti molto simile allo studio con nivolumab nei pretrattati con ipilimumab), il pembrolizumab ha dimostrato anch'esso una superiorità in termini di risposte e PFS parimenti a quanto visto nello studio con il nivolumab.⁴⁷

Il nivolumab è stato approvato dall'AIFA per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico) indipendentemente dallo status mutazionale con GU n.70 del 24-03-2016, mentre il pembrolizumab è stato approvato dall'AIFA con GU n.108 del 10-05-2016 nei pazienti affetti da melanoma avanzato con la stessa indicazione del nivolumab.

Recentemente l'EMA ha approvato l'uso della combinazione ipilimumab/nivolumab (11 maggio 2016) per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico). Questa approvazione è scaturita dai risultati ottenuti nello studio CheckMate-067,⁴³ dove la combinazione ipilimumab/nivolumab ha mostrato risposte obiettive e PFS superiore all'ipilimumab in monoterapia (ORR 57,6% vs 19%; PFS 11,5 mesi vs 2,9 mesi; HR 0,42, $p < 0,0001$). Nonostante lo studio non sia stato disegnato per paragonare la combinazione alla monoterapia con nivolumab, la combinazione ipilimumab/nivolumab ha evidenziato un numero maggiore di risposte (57,6% vs 43,7%) e una migliore PFS (11,5 mesi vs 6,9 mesi) rispetto al nivolumab da solo.

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.⁴⁸ Oltre alla dacarbazina, altri agenti chemioterapici quali la fotemustina e la temozolomide avevano dimostrato un'attività nei confronti del melanoma quando impiegati in monochemioterapia.⁴⁹ Infatti, sia fotemustina che temozolomide 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,^{50,51} ma non hanno dimostrato differenze in termini di sopravvivenza globale dei pazienti, rispetto al trattamento con dacarbazina.⁵² Anche l'introduzione di un trattamento immunoterapico combinato con interferon alfa e IL-2 alla polichemioterapia non ha comportato un miglioramento in termini di sopravvivenza globale.⁵⁰⁻⁵⁶ 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.⁵⁷

In caso di pazienti mutati in NRAS o c-KIT, il trattamento con nivolumab o pembrolizumab rappresenta l'indicazione di prima linea,⁴¹⁻⁴⁵ mentre l'ipilimumab può essere utilizzato in seconda linea.⁵⁸ Nei pazienti mutati in NRAS, dopo i risultati dello studio NEMO che hanno dimostrato una performance migliore del binimetinib nei pazienti pretrattati con immunoterapia, il binimetinib (qualora fosse approvato dagli enti regolatori) potrebbe essere un'ulteriore opportunità per questi pazienti, dopo fallimento dell'immunoterapia. Da considerare anche la possibilità dell'inserimento in un trial clinico con inibitori specifici (se presente). Anche l'uso di inibitori di c-KIT off label deve essere considerato dopo fallimento del trattamento con immunoterapia.

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 c-KIT. Anche nei melanomi oculari il trattamento di prima linea con anti-PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) e in seconda linea con ipilimumab⁵⁹ rappresenta il trattamento di scelta. Anche in questo caso la chemioterapia (fotemustina, dacarbazina) può essere utilizzata in caso di fallimento dell'immunoterapia.

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

Bibliografia

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. 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>, accessed on day/month/year
2. Armstrong BK, Kricker A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res* 1993; 3: 395-401.
3. Aitken J, Welch J, Duffy D, et al. CDKN2A variants in a population-based sample of Queensland families with melanoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 446-52.
4. Gudbjartsson DF, Sulem P, Stacey SN, et al. ASIP and TYRPigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. *Nat Genet* 2008; 40: 886-91.
5. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. 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): 257-63.
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, et al. 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: 21-5.
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: 256-8.
14. Krone B, Kolmel KF, Grange JM, et al. Impact of vaccinations and infectious diseases on the risk of melanoma evaluation of an EORTC case control study. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2372-8.
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; 107 (2). pii: dju421. doi:10.1093/jnci/dju421.
17. Wu S, Han J, Feskanich D, et al. Citrus Consumption and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2500-8.
18. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A (Eds): *World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours*. IARC Press, Lyon, 2006.
19. AIOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore, Brescia, 2015.
20. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl 1): 1-144.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. Linee guida dell'oncologia italiana. Melanoma. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), 2012; 861-95. www.aiom.it
25. Ascierto PA, Gogas HJ, Grob JJ, et al. Adjuvant interferon alfa in malignant melanoma: An interdisciplinary and multinational expert review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85: 149-61.
26. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, 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.
27. 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.
28. 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: 2345-53.
29. 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.
30. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety ed tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369: 134-44.
31. 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.
32. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364: 2507-16.
 33. 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.
 34. 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.
 35. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371: 1867-76.
 36. 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.
 37. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011; 305: 2327-34.
 38. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Results of NEMO: A phase III trial of binimetinib (BINI) vs dacarbazine (DTIC) in NRAS-mutant cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl, Abstr 9500).
 39. 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.
 40. 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 resectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015 (Epub ahead of print).
 41. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015 (Epub ahead of print).
 42. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006. *J Clin Oncol* 34, 2016 (Suppl, Abstr 9504).
 43. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373: 23-34.
 44. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372: 320-30.
 45. Atkinson V, Ascierto PA, Long GV, et al. Two-year survival and safety update in patients with treatment-naïve advanced melanoma (MEL) receiving nivolumab or dacarbazine in CheckMate 066. Presented at the Society for Melanoma Research 2015 International Congress; November 18-21, 2015; San Francisco, CA.
 46. 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.
 47. 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.
 48. Serrone L, Zeuli M, Segà FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19: 21-34.
 49. Bajetta E, Del Vecchio M, Bernard-Marty C, et al. Metastatic melanoma: chemotherapy. *Semin Oncol* 2002; 29: 427-45.
 50. 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.
 51. 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.
 52. 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.
 53. 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.
 54. 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 randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1600-7.
 55. 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.
 56. 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.
 57. 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 (6): 863.
 58. 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.
 59. 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 **seminomatose** e **non seminomatose**) 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).¹ 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 seminomatose e non seminomatose, 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 cancerogenetico 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.² 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.³ Il rischio di insorgenza di neoplasie germinali è aumentato nei maschi sterili o sub-fertili probabilmente attraverso fattori comuni coinvolti sia nell'infertilità sia 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 cosiddette *everyday living conditions*) ad estrogeni e anti-androgeni,⁴ 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 cosiddetta *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.⁵ 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 frequente 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 e (5%) 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, colorettales, renale e da melanoma maligno. Più frequente l'interessamento secondario in caso di linfomi non-Hodgkin e in leucemie acute linfoblastiche (nel bambino).

Incidenza

Nel 2016 sono attesi circa 2.500 nuovi casi di tumore del testicolo, pari all'1% di tutti i tumori maschili.^{Tabella 5} Negli uomini sotto i 50 anni è la neoplasia più frequente e

rappresenta il 12% di tutti i casi incidenti, mentre nella fasce di età 50+ è una neoplasia piuttosto rara.^{Tabella 7}

Il rischio di sviluppare un tumore del testicolo è pari a 1 su 191: il rischio è molto elevato solo nei giovani e si riduce drasticamente nelle età avanzate.^{Tabella 4 e 14}

Il trend di incidenza appare in aumento, statisticamente significativo (+1,9% per anno).^{Tabella 21, Figura 23}

L'incidenza mostra tassi lievemente più elevati nel Nord Italia, rispetto al Centro e al Sud (7,3, 6,9 e 6,6, rispettivamente).^{Tabella 22-23}

Mortalità

Nel 2013 i decessi per tumore del testicolo sono stati pari allo 0,1% dei decessi per tumore negli uomini.^{Tabella 8-9} Il rischio di morire è estremamente basso, pari ad 1 caso su 4.167 uomini.^{Tabella 11}

Il trend di mortalità del tumore del testicolo appare stabile nel tempo^{Tabella 21, Figura 23} e non si osservano differenze per aree geografiche.^{Tabella 24-25}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni per i tumori del testicolo in Italia è pari al 90,2%, in linea con la media europea.^{Tabella 17} La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo o il quinto anno, è pari al 98%.⁶

La sopravvivenza a 5 anni mostra valori lievemente più elevati nelle Regioni del Centro Italia (96%) rispetto al Nord (89%) e al Sud (90%).^{Tabella 26}

Prevalenza

In Italia la prevalenza dei pazienti con diagnosi di tumore del testicolo è più elevata al Centro-Nord.^{Tabella 27}

Oltre il 77% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 45-49 anni (199/100.000).⁷

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 (<12 ml) 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 retroperitoneali. 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 postchirurgico varia per seminomi e non seminomi.¹⁰

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,¹ che va condivisa con il paziente opportunamente informato.¹¹ Nel seminoma stadio IIA con adenopatie fino a 2 cm può essere suggerita la radioterapia (30 Gy) sulle stazioni paraortiche e iliache omolaterali. Nello stadio IIB esistono due opzioni: la radioterapia (30 Gy) e tre cicli di PEB. Una recente metanalisi pone l'accento sulla preferenza della chemioterapia per i minori effetti collaterali a lungo termine.¹¹ La chemioterapia con il regime PEB è standard nello stadio IIC. Secondo un recente lavoro retrospettivo su oltre 2000 pazienti, per gli stadi IIA e per alcuni IIB (*limited burden*) la radioterapia potrebbe essere la prima scelta. Non esistono comunque studi adeguati di confronto.¹²

In caso di non seminoma stadio I, due opzioni sono considerate equivalenti: osservazione o chemioterapia con un ciclo di PEB.¹¹ La chirurgia mediante linfadenectomia 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 il 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.¹⁴ Gli elementi che vengono presi in considerazione per non seminomi sono: 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 *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 l'1% di tutti i non seminomi) la bleomicina può essere sostituita dall'ifosfamide (esempio 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 e altri fattori favorevoli danno un tasso di guarigione del 65%.¹⁵

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.¹⁰ 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 aggredibile.

Bibliografia

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, 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: 14-9.
3. Wanderas EH, Grotmol T, Fossa SD, Tretli S. 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: 475-86.
4. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392-5.
5. Ramani P, Yeung CK, Habeebu SS. Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adolescents with intersex. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1124-33.
6. AIOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore, Brescia, 2015.
7. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl 1): 1-144.
8. Shanmugalingam S, Souldati A, Chowdhury S, et al. Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clinical Epidemiology* 2013; 5: 417-27.
9. Fizazi K, Chen J, Logothetis CJ. Germ cell survivors: the price for cure. *Ann Oncol* 2002; 13: 529-30.
10. de Wit R, Bosl GJ. Optimal Management of Clinical Stage I Testis Cancer: One Size Does Not Fit All. *J Clin Oncol* 2013; 31: 3477-9.
11. www.aiom.it
12. 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: 657-68
13. Glaser SM, Vargo JA, Balambamani S, et al. Radiotherapy versus chemotherapy in a study of patients with early stage testicular cancer. *ESTRO* 2016; Abstract.
14. International Ger 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.
15. 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) acquisite dall'epitelio di tipo squamoso e dalla condivisione di alcuni fattori di rischio oncologico (ad esempio, fumo e alcool).

Nel presente rapporto sono indicate con la dizione tumori delle vie aero-digestive superiori (VADS), che non include i tumori delle ghiandole salivari, quelli dei seni nasali e paranasali.

Fattori di rischio

L'alcool 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.¹⁻⁴

Almeno il 75% dei tumori della testa e del collo è causato dal tabacco e dall'alcool.⁵ Le persone che usano sia il tabacco sia l'alcool sono a maggior rischio di sviluppare questi tumori rispetto alle persone che usano uno solo dei due fattori.⁵⁻⁷

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.⁸⁻¹⁰

L'esposizione professionale alle polveri di legno è un fattore di rischio per il cancro rinofaringeo.^{11,12}

Incidenza

Nel 2016 sono attesi circa 9.300 nuovi casi di tumore del testa-collo, 7.100 tra gli uomini e 2.200 tra le donne e rappresentano circa il 4% e l'1% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente. ^{Tabella 5-6}

Per quanto riguarda le fasce di età, i tumori del testa-collo rappresentano il 5% dei tumori giovanili negli uomini e nella fascia 50-69 anni (dove sono la quinta neoplasia più frequente), e il 3% negli uomini ultrasettantenni; nelle donne sono il 2% nella fascia 50-69 anni e l'1% nelle altre fasce di età. ^{Tabella 7}

Il rischio di sviluppare un tumore del testa-collo è più elevato negli uomini (1 su 40) che nelle donne (1 su 182): in entrambi i sessi il rischio aumenta all'aumentare dell'età. ^{Tabella 14}

Il trend di incidenza appare in diminuzione, statisticamente significativa negli uomini (-2,5% per anno) e stabile nelle donne. ^{Tabella 21, Figure 8A-B}

L'incidenza mostra, negli uomini, tassi più elevati al Nord (21,1 per 100.000), seguita dal Sud e dal Centro (18,3 e 15,8, rispettivamente); nelle donne esiste invece un debole gradiente Nord-Sud. ^{Tabella 22-23}

Mortalità

Nel 2013 sono stati 2.820 i decessi per tumori del testa-collo (labbra, cavità orale e faringe, dati ISTAT), ^{Tabella 8} 1.938 negli uomini e 882 nelle donne, in Italia, pari al 3% e all'1% dei decessi per tumore in entrambi i sessi, rispettivamente. Negli uomini la percentuale è un po' più elevata per le persone più giovani, nelle donne non ci sono differenze per età.

Il trend di mortalità dei tumori del testa-collo appare in diminuzione, statisticamente significativa, negli uomini (-2,1% per anno) e stabile nelle donne. ^{Tabella 21, Figure 8A-B}

La mortalità mostra tassi lievemente più elevati nelle Regioni del Nord, sia negli uomini sia nelle donne. ^{Tabella 24-25}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori del testa-collo in Italia è pari al 44,1%, statisticamente superiore alla media europea (39,9%), ma lievemente inferiore al Nord Europa (46,5%). ^{Tabella 17-18}

La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno, è pari a 66% negli uomini e 71% nelle donne, mentre la probabilità di sopravvivere, essendo sopravvissuti al 5° anno dalla diagnosi, sale all'80% negli uomini e all'86% nelle donne.¹³

La sopravvivenza a 5 anni non mostra differenze per area geografica in entrambi i sessi. ^{Tabella 26}

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di tumore del testa-collo sono 113.165 (84.737 uomini e 28.428 donne).¹⁴

Il tasso di prevalenza per 100.000 abitanti è più alto al Nord rispetto al Centro-Sud. ^{Tabella 27}

Oltre il 67% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni e la proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (783/100.000).¹⁴

Diagnosi precoce

La diagnosi precoce gioca un ruolo importante 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 alcool) 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

Diagnosi e stadiazione sono indispensabili per definire la strategia terapeutica.

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, anche in considerazione del costo, deve essere deciso di caso in caso. In genere può essere indicata in presenza di interessamento linfonodale massivo esteso fino alla base del collo (livelli IV e V).

La RMN è in molti casi superiore alla TC ma il suo uso routinario è ostacolato dai lunghi tempi richiesti per l'esecuzione dell'esame e dalla strumentazione a cilindro chiuso che può abbassare notevolmente la compliance del paziente ed espone ad artefatti da movimento.¹⁵

I tumori della testa e del collo, sulla base dello stadio di malattia, possono essere divisi in due grandi gruppi, che hanno prognosi e terapia differenti.

Inoltre, una trattazione a parte meritano la preservazione d'organo e i tumori a genesi virale (HPV, EBV).

Il primo gruppo è rappresentato dalla 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%.¹⁶ 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-collo o nel polmone.¹⁶

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%.¹⁷ Di fatto, la differenza fra i due gruppi è data dall'assenza di interessamento linfonodale (stadio I e II) o da presenza di linfonodi metastatici (stadio III e IV).

Purtroppo la maggior parte dei tumori della testa e del collo si diagnostica 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.¹⁸

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.¹⁹ Nei casi in cui la possibilità di cura sia sovrapponibile con le diverse metodiche disponibili, chirurgiche o non chirurgiche, il desiderio del paziente diventa l'unica modalità di scelta fra le stesse.

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 docetaxel.²⁰

Anche il cetuximab, un farmaco a bersaglio molecolare, può essere utilizzato in combinazione con la radioterapia nei casi non chirurgici.²¹ Non esistono studi di confronto diretto fra cetuximab e cisplatino, e mentre il beneficio del cisplatino è confermato da molti studi e metanalisi, 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.²² 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 più elevato rispetto al trattamento neoadiuvante.²³ In alternativa può essere utilizzata la chemio-radioterapia alternata²² che è gravata da una

minore tossicità rispetto alle due precedenti. Purtroppo quest'ultima metodica richiede una stretta interazione fra radioterapista e oncologo medico, ed è difficilmente organizzabile nella pratica clinica di tutti i giorni.

Tumori a genesi virale

Due tipologie di tumori della testa e del 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 di elezione è la chemio-radioterapia basata sull'uso del cisplatino. Non è ancora chiaro se aggiungere chemioterapia adiuvante o neoadiuvante 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 alcool). 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 HPV 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.²⁴

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 un'accettabile qualità di vita.

Il trattamento migliore in questo caso è l'associazione di cisplatino e fluorouracile con il cetuximab.²⁵

Bibliografia

- Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2008; 122 (1): 155-64.
- Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, et al. Evidence for an important role of alcohol- and aldehyde-metabolizing genes in cancers of the upper aero-digestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15 (4): 696-703.
- 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): 777-89.
- Boffetta P, Hecht S, Gray N, et al. Smokeless tobacco and cancer. *Lancet Oncol* 2008; 9 (7): 667-75.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Research* 1988; 48 (11): 3282-7.
- 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): 483-91.
- 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 Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18 (2): 541-50.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *J Clin Oncol* 2011; 29 (32): 4294-301.
- 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): 1393-422.
- 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): 407-20.
- Yu MC, Yuan JM. Nasopharyngeal Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006.
- Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Seminars in Cancer Biology* 2002; 12 (6): 421-9.
- AiOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore, Brescia, 2015.
- AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl 1): 1-144.
- Singh D, Sahoo S, Gupta V, et al. Latest advancements in imaging of oral and maxillofacial neoplasm: A comprehensive review. *J Oral Maxillofac Radiol* 2013; 1: 37-42.
- 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): 441-50.
- 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 Neck Surg* 2003; 129 (1): 26-35.
- Friedland PL, Bozic B, Dewar J, et al. Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer patients. *British J Cancer* 2011; 104: 1246-8.
- Yousem DM, Gad K, Tufano RP. Resectability issues with head and neck cancer. *Am J Neuroradiol* 2006; 27: 2024-36.
- 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: 1695-704.
- 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: 21-8.
- 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: 142-52.
- 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): 845-52.
- 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: 276-83.
- 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.¹

Il fattore di rischio principale del MM - come descritto anche in un capitolo specifico del presente volume - è rappresentato dall'esposizione (inalazione) all'asbesto (amianto) nelle sue due forme presenti in natura: anfiboli (actinolite, amosite, antofillite, crocidolite, tremolite) e serpentino (crisotilo). L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) classifica tutti i tipi di asbesto come carcinogeni per l'uomo:² 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 nota da oltre 50 anni³ e la quota di MM attribuibile 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 dalle dosi 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.⁴ La persistenza delle fibre di asbesto nei mesoteli è influenzata dal tipo di fibre e dai processi biologici di eliminazione.⁵

Il meccanismo cancerogenetico delle fibre di asbesto è legato alle loro dimensioni, 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),⁶ inattivazione di geni oncosoppressori (BAP1)⁷ e resistenza all'apoptosi.⁸

Tra gli altri fattori di rischio chiamati in causa nella genesi del MM sono annoverate le radiazioni ionizzanti e l'esposizione a Thorotrast⁹ (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* familiari¹⁰. Questa predisposizione è da correlarsi al polimorfismo dei geni coinvolti nel processo di riparazione del DNA,^{11,12} che rende i soggetti portatori di tale polimorfismo più vulnerabili.

L'asbesto, favorito dalle sue eccellenti proprietà fono-assorbenti, di resistenza termica, elettrica e chimica e dalla grande flessibilità e versatilità d'uso, è stato largamente impiegato 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'Italia¹³ (ma non, ad esempio, in Canada, Brasile, Federazione Russa e Cina, essendo quest'ultima l'attuale 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).¹⁴ La persistenza di numerosi siti inquinati in Italia (34.000)¹⁵ 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,¹⁶ e del conseguente perdurare del consistente carico assistenziale di questa patologia per la Sanità in Italia.¹⁷

Incidenza

Nel 2016 sono attesi circa 1.900 nuovi casi di mesotelioma, 1.500 in soggetti di sesso maschile e 400 nei soggetti di sesso femminile (0,6% e 0,3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).^{Tabella 5}

In considerazione del lungo periodo di latenza tra l'esposizione all'amianto e l'insorgenza della malattia, il tumore è poco frequente nelle fasce di età giovanili, mentre rappresenta l'1% dei tumori negli uomini ultracinquantenni e lo 0,2% nelle donne al di sopra dei 50 anni di età.

Il rischio di sviluppare un mesotelioma è più elevato negli uomini (1 su 234) che nelle donne (1 su 785): in entrambi i sessi il rischio aumenta drasticamente all'aumentare dell'età.^{Tabella 14}

Il trend di incidenza dei mesoteliomi appare in lieve aumento, sebbene non significativo, negli uomini (+2,1% per anno) e stabile nelle donne.^{Tabella 21, Figure 18A-B}

L'incidenza mostra, negli uomini, tassi più elevati al Nord (3,2 per 100.000), seguita dal Sud e dal Centro (2,2 e 2,0, rispettivamente); nelle donne esiste invece un debole gradiente Nord-Sud.^{Tabella 22-23}

Mortalità

I dati del pool AIRTUM evidenziano che la mortalità per questa neoplasia costituisce il 4% dei decessi oncologici in entrambi i sessi, il mesotelioma rappresenta l'ottava causa di morte sia negli uomini sia nelle donne.

Il rischio di morire per mesotelioma è pari a 1 su 72 negli uomini e 1 su 138 nelle donne.^{Tabella 11}

La mortalità mostra un lieve gradiente Nord-Sud negli uomini, mentre nelle donne i valori sono più omogenei.^{Tabella 24-25}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni per i mesoteliomi è pari al 10% sia nei maschi sia nelle femmine. La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, per chi è sopravvissuto dopo un anno dalla diagnosi, è pari a 12% negli uomini e 17% nelle donne.¹⁸

Nel Sud Italia negli uomini si osservano valori lievemente superiori rispetto al Centro-Nord, mentre nelle donne sono le Regioni del Centro che registrano i valori più elevati.^{Tabella 26}

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di mesotelioma sono 2.732. Il tasso di prevalenza è un po' più alto al Nord rispetto al Sud.^{Tabella 27} In appena il 22% dei casi prevalenti la diagnosi è stata effettuata da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 60+ (15/100.000).¹⁹

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, e con tendenza a recidivare dopo la toracentesi. L'iter diagnostico 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 ed appropriata per il conseguimento della 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 alla 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 ed è di conseguenza 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 citoriduttivo 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 potenziale 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 comunque preso in considerazione solo in un contesto multidisciplinare e comunque in Centri con personale dedicato e con esperienza in questo ambito.

Il trattamento citotossico combinato è la terapia di elezione per i pazienti affetti da MM e la doppietta con cisplatino e un antifolato rimane l'approccio di 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.^{20,21} 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.

Uno studio randomizzato di fase III ha valutato l'impiego di un farmaco ad azione antiangiogenetica (bevacizumab) alla dose di 15 mg/kg in associazione a cisplatino/pemetrexed (con la possibilità di proseguire con bevacizumab come mantenimento dopo la fase di induzione) verso la sola doppietta chemioterapica. In 448 pazienti veniva di-

mostrato un vantaggio in termini di OS per la tripla rispetto al trattamento standard (sopravvivenza mediana 18,8 mesi [95% CI 15,9-22,6] versus 16,1 mesi [14,0-17,9]; HR 0,77 [0,62-0,95]; $p = 0,0167$), seppure con un maggior carico di tossicità nel braccio con bevacizumab in termini di eventi trombotici e ipertensione.²⁴

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.²⁵

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.^{17,22}

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 ad oggi 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 può essere indicato un trattamento con monochemioterapia (gemcitabina o vinorelbina).^{17,25}

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).^{17,26} Una valutazione retrospettiva su 181 pazienti, che avevano per lo più ricevuto 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).²⁷

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).²⁸

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 pressoché completa

assenza di mutazioni attivanti per questo recettore nelle cellule di MM. Sono in corso ulteriori valutazioni sull'impiego di farmaci ad azione antiangiogenetica (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.^{29,30}

NF2 (sopra citato) codifica per una proteina nota come merlina, la cui soppressione 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. Il crescente impiego delle tecniche di *next generation sequencing* (NGS) in ambito oncologico ha trovato applicazione anche in studi su questa patologia: una valutazione retrospettiva su 123 casi ha descritto un profilo molecolare complesso con un numero elevato di alterazioni potenzialmente prognostiche e/o predittive. Fra queste sono risultate particolarmente numerose le alterazioni a carico dei pathway di p53 e della phosphatidylinositol 3-kinase.³¹

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,³² 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 37%, rispettivamente.³³ Lo studio di fase III prevedeva una randomizzazione 2:1 a tremelimumab verso placebo, avendo come obiettivo primario l'overall survival. Sono stati trattati 569 pazienti (382 nel braccio attivo) senza il raggiungimento dell'obiettivo primario (sopravvivenza mediana pari a 7,7 mesi versus 7,3, HR 0,92, 95% 2-sided CI 0,76-1,12).³⁴

Ulteriori studi sono attualmente in corso per la valutazione di farmaci inibitori di PD-L1 in monoterapia (NCT01772004) o in associazione a tremelimumab (NCT02588131).

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 Press, Lyon, 2012 (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 100 C).
3. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Brit J Ind Med* 1955; 12: 81-6.
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, 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 L, 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 Scalzo C, et al. Familial malignant mesothelioma: a population-based study in central Italy (1980-2012). *Cancer Epidemiol* 2014; 38: 273-8.
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].
14. <https://www.inail.it/cs/internet/comunicazione/pubblicazioni/catalogo-generale/il-registro-nazionale-dei-mesoteliomi-v-rapporto.html>
15. http://www.bonifiche.minambiente.it/contenuti%5CSIN_AMIANTO%5Ccartografia%5CStato_delle_bonifiche.pdf
16. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (Eds): World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press, Lyon, 2004.
17. Novello S, Pinto C, Torri V, et al. Third Italian consensus conference for malignant pleural mesothelioma: state of the art and recommendations. *Crit Rev Oncol/Haematol* 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.05.004>.
18. AIOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore, Brescia, 2015.
19. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl 1): 1-144.
20. 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.
21. 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.
22. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387: 1405-14.
23. 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. *Clin Cancer Res* 2011; 17: 1181-9.
24. 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. *Ann Oncol* 2006; 17: 270-5.
25. 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; 16 (6): 923-7.
26. 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.
27. 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.
28. Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis* 2013; 34 (7): 1413-9.
29. Hassan R, Cohen SJ, Philips M, et al. Phase I clinical trial of the chimeric anti-mesothelin monoclonal antibody MORAb-009 in patients with mesothelin-expressing cancers. *Clin Cancer Res* 2010; 16 (24): 6132-8.
30. 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): 5144-9.
31. Lo Iacono M, Monica V, Righi L, et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes in advanced stage malignant pleural mesothelioma: a retrospective study. *J Thorac Oncol* 2015; 10 (3): 492-9.
32. 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; 10 (2): 387-91.
33. 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): 1104-11.
34. Kindler HL, Scherpereel A, Calabrò L, et al. Tremelimumab as 2nd- or 3rd-line treatment of unresectable malignant mesothelioma: Results from the global, double-blind, placebo-controlled DETERMINE study. *ASCO* 2016, Abstr 8502.

Colecisti e vie biliari

Fattori di rischio

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

La colangiocarcinogenesi è verosimilmente un fenomeno multifattoriale. L'epidemiologia del colangiocarcinoma (CCA) mostra variazioni significative dal punto di vista geografico ed etnico; ciò riflette presumibilmente differenze di predisposizione alla malattia correlate a fattori genetici, ambientali e sociali. Diversi fattori di rischio per il CCA sono stati identificati, tuttavia nella maggior parte dei casi la malattia è sporadica e non sono riscontrabili fattori di rischio né noti né sospetti.^{1,2} Sfortunatamente, gli studi ad ora realizzati che analizzano i fattori di rischio non tengono conto della differenza tra iCCA, pCCA e dCCA e dunque i fattori di rischio propri di un singolo sottotipo non sono perfettamente definiti.² I fattori di rischio più noti, come la presenza di parassiti epatobiliari, colangite sclerosante primaria, cisti del tratto biliare, epatoliti e tossine, sono associati con un'inflammatione cronica da un aumentato turnover cellulare. Fattori di rischio di più recente acquisizione di iCCA sono simili a quelli già noti per l'epatocarcinoma (HCC) e sono cirrosi, epatiti B o C croniche, obesità, diabete e alcool. Ciononostante la prevalenza di questi fattori di rischio nei pazienti affetti da iCCA è minore di quella di pazienti affetti da HCC. Fattori di rischio sospetti, ma non accertati, includono malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), fumo e polimorfismi genetici.

Malattie cistiche del coledoco, come la sindrome di Caroli, sono malattie genetiche rare in cui le anomalie anatomiche del dotto pancreatico-biliare portano ad un reflusso di enzimi pancreatici, colestasi ed inflammatione delle vie biliari.³ Le cisti del dotto biliare che danno maggior predisposizione al CCA sono quelle di tipo 1 (solitarie, extraepatiche) e quelle di tipo 4 (intraepatiche assieme alle extraepatiche).³ L'incidenza del CCA in questi pazienti aumenta con l'età, 32 anni è l'età media di diagnosi di CCA.³ Inoltre, recentemente, è stata dimostrata una forte associazione tra la presenza di cisti del dotto biliare e un aumentato rischio di iCCA e di CCA extraepatico.^{4,5}

I calcoli nell'albero biliare, sia in assenza sia in presenza di parassiti, sono un fattore di rischio per CCA ben noto.

Inoltre, una forte correlazione tra epatiti croniche virali e CCA è stata trovata in una serie di recenti studi clinici.⁴⁻¹⁰ L'obesità può essere considerata come un altro fattore di rischio per CCA. Infatti un BMI maggiore di 30 è stato associato all'insorgenza di neoplasia delle vie biliari¹¹ e la sindrome metabolica ad un aumento del rischio di CCA.¹² Evidenze contrastanti riguardano il rischio relativo di contrarre CCA dovuto al diabete,^{14,18,24} all'alcool e al fumo.¹³

Infine i calcoli biliari sono il fattore di rischio più comune per il cancro della colecisti in quanto almeno 3 su 4 persone con una diagnosi di tumore della colecisti presentano calcoli biliari.¹⁴

Incidenza

Sono poco meno di 5.000 i nuovi casi attesi nel 2016, l'1% di tutti i nuovi casi di tumore con un rapporto di circa 2:1 tra maschi e femmine.^{Tabella 5} L'incidenza dei tumori della

colecisti e delle vie biliari è simile nei due sessi, tuttavia l'andamento nel tempo appare diverso, con una riduzione significativa solo nel sesso femminile (-1,9%/anno), al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione.^{Tabella 21, Figure 13A-B} Contrariamente alla maggior parte delle neoplasie, questo tumore presenta un'insorgenza leggermente superiore al Sud, che, rispetto al Nord, ha valori superiori del 18% tra i maschi e del 23% tra le femmine.^{Tabella 22-23} Il Centro si caratterizza per un'incidenza leggermente più bassa rispetto al Nord tra gli uomini (-31%) e simile tra le donne.

Mortalità

In Italia sono attesi quasi 4.000 decessi per tumore della colecisti e vie biliari, secondo le stime AIRTUM. Rappresentano l'1% di tutti i decessi oncologici nel sesso maschile e il 3% nel sesso femminile. La mortalità è stabile tra gli uomini, in riduzione tra le donne (-1,7%/anno),^{Tabella 21, Figure 13A-B} La mortalità non presenta differenze significative tra le varie aree geografiche.^{Tabella 24-25}

Sopravvivenza

Il 18% dei maschi e il 21% 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 lievemente migliorata.¹⁴ Come in altre neoplasie a prognosi severa, non si osservano significative differenze in ambito nazionale.^{Tabella 26}

Rispetto alla media europea la sopravvivenza in Italia è simile ma più elevata rispetto ai Paesi del Nord Europa.^{Tabella 17-18}

Prevalenza

In Italia risiedono 8.896 persone con pregressa diagnosi di un tumore della colecisti e vie biliari, meno dell'1% di tutti i pazienti con tumore, con un rapporto tra maschi e femmine di 1,2:1. Anche per questi tumori, caratterizzati da una prognosi generalmente sfavorevole, la maggior parte delle persone si trova temporalmente in prossimità della diagnosi (il 37% entro i 2 anni, il 59% entro i 5 anni) (prevalenza 2014). Non si osservano marcate differenze tra le diverse aree del Paese.^{Tabella 27}

Diagnosi precoce

Ad oggi non esistono metodi per la diagnosi precoce del carcinoma delle vie biliari, in quanto la malattia è di solito per lungo tempo asintomatica. Non esistono infatti test di screening o esami diagnostici di routine in grado di identificarli precocemente, momento in cui è ancora possibile la rimozione chirurgica. Nella maggior parte dei casi i tumori delle vie biliari sono diagnosticati in fase avanzata quando compare il segno più comune, rappresentato dalla comparsa dell'ittero causato dall'ostruzione del dotto biliare.

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

Una resezione completa con margini negativi rimane l'unico potenziale trattamento curativo per i pazienti con patologia approccio con intervento chirurgico.¹⁵

Il tipo di procedura chirurgica per un tumore trattabile chirurgicamente si basa sulla sua posizione anatomica sul tratto biliare. La resezione ilare del tratto biliare coinvolto e la resezione completa epatica sono raccomandate per i tumori ilari. L'escissione del dotto biliare e la pancreaticoduodenectomia sono raccomandate rispettivamente per tumori mediali e distali. I tumori del dotto mediale biliare, che possono essere completamente rimossi con una resezione del dotto biliare isolato, sono rari.

Una resezione epatica combinata con pancreaticoduodenectomia è invece richiesta per tumori del dotto biliare con estesi coinvolgimenti del tratto biliare. È sconsigliata invece la resezione epatica e pancreatica in neoplasie con palese interessamento distale linfonodale.

In pazienti con colangiocarcinoma intraepatico, una estesa resezione epatica (che comprende la confluenza biliare) con lobectomia caudale è raccomandata, dal momento che i tumori ilari, per definizione, confinano o invadono la porzione centrale epatica. La raccomandazione per una resezione epatica estesa è supportata da analisi retrospettive che dimostrano benefici nella sopravvivenza e una riduzione della ricorrenza epatica a seguito di questo intervento.¹⁶⁻²⁰

Nei pazienti con tumore alla colecisti resectabile, la resezione ottimale consiste nella colecistectomia con una limitata resezione e linfadenectomia portale per asportare il tumore con i margini negativi.²¹

Tuttavia, la maggior parte dei pazienti con tumore delle vie biliari si presenta alla diagnosi con malattia localmente avanzata o metastatica e, anche dopo un intervento chirurgico radicale e potenzialmente curativo, la recidiva si manifesta in circa il 60% dei casi, prevalentemente nei primi due anni dal trattamento resettivo. Il beneficio della chemioterapia sistemica rispetto alla sola terapia di supporto in pazienti con neoplasie bilio-pancreatiche non resecabili è stato dimostrato inizialmente in un trial randomizzato, che ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo a favore della chemioterapia in termini di sopravvivenza e di qualità di vita.²² La gemcitabina è l'agente chemioterapico maggiormente impiegato nella terapia sistemica dei tumori delle vie biliari. La gemcitabina in monoterapia nelle neoplasie biliari avanzate ottiene tassi di risposta oscillanti dal 9,4% al 36% con una sopravvivenza mediana raramente superiore a 8 mesi.^{23,24} Nel 2010 è stato pubblicato un trial randomizzato di potenza adeguata che ha confrontato la monoterapia con gemcitabina con l'associazione di gemcitabina e cisplatino nel trattamento di prima linea dei pazienti con tumori delle vie biliari in stadio avanzato. La sopravvivenza mediana nel gruppo cisplatino-gemcitabina è stata di 11,7 mesi, significativamente maggiore rispetto agli 8,1 mesi del gruppo trattato con sola gemcitabina; l'associazione dei due agenti ha anche dimostrato un significativo miglioramento della PFS mediana rispetto alla monoterapia con gemcitabina (8 mesi vs 5 mesi).²⁵

Bibliografia

1. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors, and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB (Oxford)* 2008; 10 (2): 77-82.
2. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54: 173-84.
3. Soreide K, Korner H, Havnen J, et al. Bile duct cysts in adults. *Br J Surg* 2004; 91: 1538-48.
4. Lee TY, Lee SS, Jung SW, et al. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 1716-20.
5. Welzel TM, Mellekjaer L, Gloria G, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study. *Int J Cancer* 2007; 120: 638-41.
6. Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 632-5.
7. Donato F, Gelatti U, Tagger A, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. *Cancer Causes Control* 2001; 12: 959-64.
8. Yamamoto S, Kubo S, Hai S, et al. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 2004; 95: 592-5.
9. El-Serag HB, Engels EA, Landgren O, et al. Risk of hepatobiliary and pancreatic cancers after hepatitis C virus infection: a population-based study of U.S. veterans. *Hepatology* 2009; 49: 116-23.
10. Shaib YH, El-Serag HB, Nooka AK, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 1016-21.
11. Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, et al. The antecedents of biliary cancer: a primary care case-control study in the United Kingdom. *Br J Cancer* 2009; 100: 178-80.
12. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, et al. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011; 54: 463-71.
13. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012; 57: 69-76.
14. I numeri del cancro in Italia 2015, a cura di AIRCUM e AIOM, e relative elaborazioni.
15. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D, et al. Surgical strategy for bile duct cancer: advances and current limitations. *World J Clin Oncol* 2011; 2: 94-107.
16. Nishio H, Nagino M, Nimura Y. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: the Nagoya experience. *HPB (Oxford)* 2005; 7: 259-62.
17. Ito F, Agni R, Rettammel RJ, et al. Resection of hilar cholangiocarcinoma: concomitant liver resection decreases hepatic recurrence. *Ann Surg* 2008; 248: 273-9.
18. van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, et al. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): extended resection is associated with improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37: 65-71.
19. Cheng QB, Yi B, Wang JH, et al. Resection with total caudate lobectomy confers survival benefit in hilar cholangiocarcinoma of Bismuth type III and IV. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38: 1197-203.
20. Cho MS, Kim SH, Park SW, et al. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10-year single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2012; 16: 1672-9.
21. Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011; 35: 1887-97.
22. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7: 593-600.
23. Penz M, Kornek GV, Raderer M. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncology* 2001; 12: 183-6.
24. Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study – the UK ABC-01 study. *Br J Cancer* 2009; 101: 621-7.
25. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273-81.

Sarcomi dei tessuti molli

Fattori di rischio

I sarcomi dei tessuti molli (STM) sono tumori rari con un'incidenza di 5 casi su 100.000 abitanti per anno.^{1,2} Globalmente non rappresentano più dell'1% dei tumori. L'incidenza si mantiene stabile nel tempo pur con qualche tendenza alla crescita.^{1,2} Nella grande maggioranza dei casi l'eziologia di questi tumori è sconosciuta anche se vi sono alcune dimostrate associazioni con alterazioni genetiche. La più conosciuta è l'insorgenza di MPNST (tumori maligni delle guaine maligne periferiche) in persone portatrici di neurofibromatosi di tipo 1 (NF1).³ Un altro raro esempio ma significativo è l'insorgenza di STM (ma anche sarcomi ossei) nei portatori di mutazioni del gene RB.⁴ In ultimo vi è un aumentato rischio di sarcomi nelle famiglie con sindrome di Li-Fraumeni con mutazione del gene oncosoppressore p53.⁵

La poliposi familiare autosomica (FAP), soprattutto nella variante della sindrome di Gardner, è correlata con l'espressione di desmoidi.⁶ Fattori di rischio per STM sporadici sono alcuni carcinogeni chimici quali erbicidi con struttura fenossiacetica o clorofenoli e i loro contaminanti (diossina) utilizzati in lavori agricoli.⁷ I lavoratori esposti al cloruro di vinile manifestavano rari angiosarcomi del fegato.

Le radiazioni sono chiamate in causa come causa di sarcomi specifici indifferenziati definiti sarcomi da raggi sia in donne trattate con radioterapia post intervento conservativo di carcinoma mammario sia in pazienti trattati con radioterapia per linfomi. I pazienti portatori di mutazione RB1 e di sindrome di Li-Fraumeni hanno una più elevata possibilità di esprimere un sarcoma da raggi.^{3,5} Le infezioni virali sono infine implicate nella manifestazione di sarcoma di Kaposi (HNV8) ma tale malattia, al di là del nome che persiste, non è considerata un vero STM.⁸ Il linfedema cronico post mastectomia o da filariasi o da altre cause può predisporre allo sviluppo di un angiosarcoma in tale sede (sindrome di Stewart Treves).

In considerazione della rarità dei STM e della ubiquità della loro manifestazione non è possibile pianificare alcuno screening di popolazione. È possibile invece sensibilizzare la popolazione e i medici di famiglia nel prendere in considerazione masse insorte recentemente o aumentate di volume localizzate nei tessuti molli soprattutto ai cingoli e agli arti.

Masse di dimensioni maggiori di 5 cm di diametro vanno sempre considerate pericolose e sottoposte a indagini di approfondimento o il paziente va inviato al Centro di riferimento per queste patologie.^{9,10}

Incidenza

I sarcomi dei tessuti molli sono un gruppo eterogeneo di neoplasie maligne rare caratterizzate da oltre 50 sottotipi differenti, pur ad incidenza differente.

I tumori benigni dei tessuti molli sono certamente più numerosi delle forme maligne: il rapporto è di 1 caso maligno su 100.000 abitanti all'anno rispetto a oltre 300 casi su 100.000 abitanti all'anno per le forme benigne.¹

Il riconoscimento e la definizione degli istotipi specifici nei STM costituisce una necessità inderogabile sia dal punto di vista diagnostico per uniformità di diagnosi, sia prognostico, sia per impostare una corretta terapia medica. La classificazione corrente

emanata dall'OMS nel 2013 si basa sull'integrazione tra morfologia, immunofenotipo e genotipo.¹¹

A causa delle incertezze nella diagnosi, la reale incidenza dei STM e dei singoli sottotipi è stata frequentemente sottostimata. Pur con tutte le difficoltà dovute alla corretta classificazione di queste neoplasie nei registri di popolazione, l'incidenza dei STM sembra essere abbastanza simile nelle diverse Nazioni: si contano infatti circa 3.000 casi anno in Gran Bretagna su 60 milioni di abitanti,¹ 12.000 casi negli USA su 300 milioni di abitanti.² In Italia i casi di sarcomi sono approssimativamente 2.000 all'anno.^{12, Tabella 5}

Nel mondo i STM colpiscono 2,8-5,1 soggetti ogni 100.000 ogni anno con una lieve maggiore incidenza nei maschi (rapporto M:F 1,1:1).¹²

Incidenza in Italia

Nel 2016 sono attesi circa 2.100 nuovi casi di sarcomi, 1.200 tra gli uomini e 900 tra le donne,^{Tabella 5} (pari all'1% dei tumori totali, in entrambi i sessi). Il tumore è più frequente nelle fasce di età giovanili dove rappresenta il 2% dei tumori negli uomini e l'1% nelle donne: molto più rara è l'incidenza negli ultracinquantenni. Il rischio di sviluppare un sarcoma è più elevato negli uomini (1 su 283) che nelle donne (1 su 444).^{Tabella 4} in entrambi i sessi il rischio diminuisce drasticamente all'aumentare dell'età. L'incidenza mostra, in entrambi i sessi, al Nord valori lievemente superiori rispetto alle Regioni del Centro-Sud.^{Tabella 22-23}

È invece impossibile verificare l'incidenza dei sottotipi nei STM nei Registri di popolazione, in quanto tali sottotipi non sono contemplati nella classificazione delle cause di malattia e di morte ICD 10 per la quale i sarcomi dei tessuti molli sono indistintamente classificati C49.

I STM possono manifestarsi in ogni parte del corpo, ma circa il 70% è localizzato nelle estremità e nei cingoli, il 10% nel tronco, il 10% nel retroperitoneo. Il restante 5% nei visceri e 5% nel distretto ORL.¹⁰

Il 60% dei STM è localizzato nei tessuti profondi e le loro dimensioni sono in genere maggiori di quelli localizzati a livello superficiale che rappresentano il 30% del totale.¹⁰

Circa il 10% dei pazienti con STM ha già metastasi polmonari alla diagnosi.

Tra gli operati, il 50% circa è destinato a manifestare secondarietà polmonari dopo l'exeresi della neoplasia primitiva.¹³

Mortalità

Secondo i dati AIRTUM questi tumori rappresentano l'1% dei decessi oncologici in entrambi i sessi. Il rischio di morire è pari a 1 su 579 negli uomini e 1 su 922 nelle donne.^{Tabella 11} La mortalità non mostra differenze per area geografica.^{Tabella 24-25}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei sarcomi dei tessuti molli è pari a 68% negli uomini e 7% nelle donne. La sopravvivenza per area geografica è omogenea negli uomini mentre nelle donne i valori più elevati si registrano nel Sud Italia.^{Tabella 26}

La prognosi migliore è legata:^{13,15}

- alle dimensioni del sarcoma (migliore se diagnosticati con diametro <5 cm);
- alla posizione in tessuti superficiali (i sarcomi superficiali sono diagnosticati in media con un diametro di 5 cm, mentre i sarcomi profondi o viscerali hanno un diametro medio alla diagnosi di 9 cm). I sarcomi del retroperitoneo sono spesso diagnosticati con diametri nettamente superiori;¹¹

- al grading: più alto è il grading e peggiore è la prognosi;^{11,15}
- alla radicalità dell'intervento e alla integrità dei margini come due elementi fondamentali per il buon esito chirurgico;^{15,16}
- alla concentrazione dei casi in Centri con elevata expertise come garanzia di migliore risultato.¹⁶

Le terapie ancillari (chemioterapia e radioterapia) hanno un ruolo più modesto nel migliorare l'esito sulla sopravvivenza.¹³

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di sarcoma sono 21.437. Il tasso di prevalenza per 100.000 abitanti è pari a 42 nelle Regioni del Nord e a 33 e a 30 nelle aree del Centro e Sud Italia. Quasi il 70% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (92/100.000).

Terapia

Ogni decisione terapeutica nell'ambito dei STM deve essere operata in ambito pluridisciplinare.^{9,10} La chirurgia è il trattamento primario dei STM in fase localizzata. Si richiede che la malattia sia asportata in maniera completa e circondata da uno strato di tessuto sano. La semplice enucleazione di questi tumori predispone quasi inevitabilmente a una recidiva locale per l'assenza di una vera capsula intorno al tumore e per la presenza di microsatelliti tumorali nella zona reattiva situata nelle immediate vicinanze della superficie neoplastica.^{15,16}

Per i sarcomi degli arti e dei cingoli, fino agli anni '80 l'amputazione era la scelta chirurgica più utilizzata. Con l'introduzione del concetto di compartimento¹⁷ si cambiò strategia con l'applicazione di trattamenti più conservativi.

Il compartimento anatomico è definito come un'area corporea delimitata da barriere che resistono all'invasione neoplastica e alla disseminazione dei microsatelliti di sarcoma.¹⁸

Le barriere anatomiche sono costituite da fasce muscolari, tendini, avventizia dei grandi vasi, periostio, perinervio, membrane sinoviali.^{17,18}

I tumori che nascono in aree così ben delimitate si definiscono intracompartimentali. Al di fuori di queste aree ben definite o nel retroperitoneo sono detti extracompartimentali e pongono maggiori problemi di radicalità.¹⁷

L'intervento si definisce radicale quando si verifica l'asportazione in blocco del sarcoma e del compartimento e il risultato prognostico è equiparabile a un'amputazione.¹⁷

Se invece intorno al sarcoma si asporta solo uno strato di tessuto sano, l'intervento si definisce ampio, con rischi di recidiva locale del 10-30%. Se la resezione cade interna alla pseudocapsula l'intervento è marginale con rischi di recidive del 30-60%. Se infine l'excisi cade nel tumore l'intervento è intralesionale e ha un rischio di ricaduta pressoché totale.¹⁷

La definizione del margine adeguato dipende da numerosi fattori quali il tipo istologico, i trattamenti preoperatori praticati e la presenza di barriere anatomiche.

Per definizione gli interventi in aree extracompartimentali non sono mai radicali. Il risultato può essere migliorato con un trattamento radiante postchirurgico.¹⁷

La presenza di margini positivi espone non solo a un aumentato rischio di recidiva locale, ma può influenzare la sopravvivenza.¹⁶ Se possibile, la presenza di un margine positivo va affrontata con un intervento di radicalizzazione.

Un STM in sede superficiale deve tenere conto che i margini a livello di cute e sotto-

cute devono essere ampi perché i tessuti superficiali hanno minore capacità di contenere la crescita neoplastica.

A livello degli arti e dei cingoli la scelta dell'intervento differisce a seconda che il STM sia in area compartimentale o extracompartimentale e va pianificata in ambito pluridisciplinare per ridurre se possibile l'ampiezza dell'intervento, garantendo comunque la radicalità, eventualmente con l'applicazione di una chemioterapia o radioterapia preoperatoria.^{9,10,13}

I sarcomi del retroperitoneo pongono dei grossi problemi dal punto di vista tecnico. La chirurgia ha infatti dei limiti di qualità, essendo il retroperitoneo extracompartimentale per definizione. La prognosi è spesso legata alla recidiva locale e solo più tardivamente alla comparsa di metastasi. Inoltre i sarcomi di tale sede sono spesso diagnosticati molto tardivamente, quando hanno raggiunto volumi estremamente importanti.

Recentemente si è dimostrato come l'effettuazione di interventi più estesi rispetto a quelli di semplice exeresi del STM con asportazione in blocco del tumore e degli organi circostanti possa offrire dei risultati migliori nel controllo di malattia.¹⁹ Non tutte le Scuole di Chirurgia sostengono e adottano tale impostazione.

Trattamento adiuvante e neoadiuvante

La radioterapia adiuvante non va proposta in caso di intervento chirurgico radicale o compartimentale.

Una chirurgia ampia è seguita da radioterapia se il sarcoma è G2, G3, profondo o di dimensioni >5 cm.^{9,10,13}

La radioterapia va proposta anche nei casi di sarcoma di alto grado (G3), profondo anche se le dimensioni sono <5 cm, oppure se il sarcoma è superficiale ma G3 o se ha dimensioni >5 cm.^{9,10,13}

La chemioterapia è studiata come terapia adiuvante nei STM operati radicalmente ormai da più di 30 anni, poiché i dati di sopravvivenza per i pazienti trattati e guariti localmente variano dal 30 al 90% e la sopravvivenza in molti casi è legata alla comparsa di metastasi a distanza, soprattutto polmonari.

L'applicazione di un trattamento chemioterapico postoperatorio dovrebbe dunque diminuire il rischio di metastasi a distanza.

Molteplici sono gli studi effettuati su questo argomento dagli anni '80 del secolo scorso, a cui si associano due metanalisi.^{9,10,13,20}

Gli studi più antichi sono viziati dall'esiguità delle casistiche, dalla variabilità istologica dei sarcomi trattati, dalla variabilità dell'assegnazione del grading e dalla diversità degli schemi di chemioterapia utilizzati.

Nei primi anni '90 sono stati ideati studi di chemioterapia adiuvante con maggiore uniformità dei criteri di selezione; basati su antracicline e ifosfamide, a dosi più elevate e supportati con fattori di crescita ematopoietici.

Le due metanalisi pubblicate evidenziano un modesto vantaggio indotto dalla chemioterapia adiuvante sulla sopravvivenza libera da malattia (7%) e sulla sopravvivenza globale (4% a 10 anni).^{20,21}

La metanalisi di Pervaiz ha inoltre evidenziato i seguenti odd ratio a favore della chemioterapia adiuvante: 0,73 sulla ricaduta locale, 0,67 sulla ricaduta a distanza e 0,56 per la sopravvivenza globale.^{20,21}

Un successivo studio dell'EORTC²² ha invece offerto risultati del tutto contrari, non

evidenziando alcun beneficio per la chemioterapia né in controllo locale o a distanza della malattia né sulla sopravvivenza.

Pertanto la chemioterapia adiuvante nei STM operati radicalmente è ancora oggetto di dibattito e se applicata va utilizzata in caso di STM profondi, di alto grado, operati radicalmente e preferibilmente in persone con buon performance status vista la elevata tossicità dei trattamenti.^{9,10}

La radioterapia e la chemioterapia adiuvante non vanno mai intese come salvataggio di interventi inadeguati che vanno necessariamente sottoposti a nuova chirurgia presso un Centro di riferimento.^{9,10,13}

I trattamenti ancillari alla chirurgia possono essere posizionati in fase prechirurgica come terapie neoadiuvanti. I trattamenti neoadiuvanti possono portare a un migliore controllo locale con più facile operabilità. Inoltre l'inizio precoce della chemioterapia potrebbe anticipare l'effetto sulle micrometastasi portando a un migliore controllo sistematico della malattia.^{23,24}

La radioterapia preoperatoria offre alcuni vantaggi: minori dosi da erogare (50 Gy anziché 60), volume del campo da irradiare inferiore rispetto a quello postoperatorio, verifica diretta dell'efficacia della radioterapia sulla malattia, minori complicanze sulla cicatrizzazione della ferita chirurgica.²⁴

Vi sono alcune remore relative alle complicanze intra e perioperatorie per la minore consistenza dei tessuti irradiati che possono rendere difficoltose le anastomosi e le suture sui vasi.^{23,24}

La finalità della chemioterapia preoperatoria è duplice: ridurre la massa tumorale per facilitare un intervento conservativo con scopo citoreducente propriamente detto e sterilizzare i foci metastatici causa di ricomparsa della malattia a distanza con scopo neoadiuvante propriamente detto. In questa ultima accezione può sostituirsi alla terapia adiuvante.^{9,10,23}

In studi clinici controllati il tasso di risposta della neoplasia primitiva si aggira sul 30-40%, ma un intervento più conservativo rispetto a quello pianificato è ottenibile solo nel 20-30% dei casi.²³

I farmaci utilizzati con finalità neoadiuvante sono generalmente un'antraciclina (adriamicina o epirubicina) con ifosfamide. Lo studio italiano dell'Italian Sarcoma Group (ISG), ha posto a confronto due bracci di trattamento: farmorubicina e ifosfamide, 3 cicli preoperatori comuni ai due bracci → intervento chirurgico → solo controllo verso altri 2 cicli della stessa chemioterapia dopo la chirurgia, dimostrando l'equivalenza delle due strategie, sia nel controllo locale che della malattia a distanza. Sembra dunque che tre cicli di polichemioterapia preoperatoria contenente antracicline siano da consigliare. La chemioterapia preoperatoria è dunque un trattamento proponibile in tutte le presentazioni con reseccabilità dubbia o in cui ci si attenda una qualche marginalità. Se possibile e clinicamente indicato, la combinazione con la radioterapia può migliorare il risultato ottenibile con la sola chemioterapia preoperatoria e riduce i rischi di danneggiare alcune strutture nobili molto vicine al tumore.²³

È in corso uno studio transnazionale sull'applicazione di schemi di chemioterapia orientati sul tipo istologico per valutare la differente chemiosensibilità dei sottotipi di sarcoma.

Per i sarcomi del retroperitoneo, gli studi di radioterapia ± chemioterapia neoadiuvante per ridurre il volume della malattia e permettere un intervento chirurgico

radicale hanno esplorato fattibilità e tossicità, senza però poter dare informazioni sicure in merito alla loro efficacia. Il trattamento neoadiuvante non può ad oggi essere considerato standard.^{9,10}

Trattamento della malattia metastatica

La decisione sul trattamento della malattia metastatica è complessa e va sempre presa in un ambito pluridisciplinare.^{9,10}

Dopo accurata stadiazione per verificare l'estensione della malattia, si deve distinguere tra malattia polmonare esclusiva e potenzialmente resecabile e malattia polmonare non resecabile o extrapolmonare.^{9,10,25}

Nel primo caso il trattamento chirurgico di resezione è l'approccio da preferire. Non vi sono dimostrazioni che una chemioterapia adiuvante possa migliorare gli esiti sulla sopravvivenza. Il 16% dei pazienti sottoposti a metastasectomia polmonare radicale è vivo a 10 anni. Un intervallo libero >1 anno dalla resezione del sarcoma primitivo e la comparsa di metastasi polmonari e un numero di lesioni inferiore a 4 sono state identificate come possibili fattori prognostici positivi.²⁵

In caso di metastasi polmonari non reseccabili o di malattia extrapolmonare la chemioterapia esclusiva è il trattamento da consigliare. Non vi sono dimostrazioni che la radioterapia stereotassica o terapie ablative sulle metastasi possano offrire dei vantaggi sulla sola chemioterapia.^{9,10}

La chemioterapia standard nei sarcomi metastatici è basata sulle antracicline come trattamento di prima linea.

L'associazione polichemioterapica con ifosfamide (AI) o dacarbazina (MAID) offre un maggior numero di risposte ma non benefici sulla sopravvivenza. La combinazione va proposta in caso di necessità di controllo di malattia per un potenziale intervento successivo e con paziente in buon performance status.²⁶

Da alcuni anni si sta concretamente valutando una chemioterapia orientata sull'istotipo.

Adriamicina e dacarbazina o gemcitabina e taxotere sono opzioni in caso di leiomiomasarcoma o di tumore fibroso solitario, tipi istologici in cui l'ifosfamide si dimostra meno attiva.^{27,28}

Negli angiosarcomi l'alternativa all'antracicline possono essere i taxani monochemioterapia o gemcitabina + taxotere.²⁷

Imatinib è la prima scelta nei pazienti con dermatofibrosarcoma protuberans non operabile o metastatico.²⁹

Al fallimento della prima linea con antracicline si può offrire una seconda linea di trattamento in molti tipi di sarcomi:

- trabectedina è un'opzione nei leiomiomasarcomi uterini e non e nei liposarcomi. Ha inoltre dimostrato una buona attività nei sinovialsarcomi;³⁰
- nel leiomiomasarcoma, uterino e non, la combinazione gemcitabina ± taxotere ha offerto buoni risultati in seconda linea;²⁷
- ifosfamide a dosi di 14 g/m² ha dimostrato attività di seconda linea nei MPNST e in altri sarcomi anche se pretrattati con lo stesso farmaco ma a dosi <10 g/m²;³¹
- etoposide + ifosfamide è polichemioterapia attiva nei sinovialsarcomi;
- pazopanib è l'unico farmaco a bersaglio molecolare approvato come seconda linea e successive in molte forme istologiche tranne il liposarcoma;³²

- eribulina in corso di approvazione ha dimostrato attività nei leiomiomi metastatici pretrattati;³³
- negli ultimi anni sono stati prodotti due studi sulla *best supportive care* in alternativa alla chemioterapia con risultati positivi sul controllo dei sintomi.^{9,10}

Vi sono molte esperienze, ma limitate nei numeri e nella potenza dello studio, su nuovi agenti nei STM metastatici pretrattati. Tutte queste esperienze, pur avendo dimostrato una certa potenziale attività, restano non approvate dalle Autorità Regolatorie nazionali e sono per il momento da considerare off label.

Citiamo gli inibitori di mTOR nei tumori di origine vascolare (tumore fibroso solitario TFS e PEComa), al pari di sunitinib nel TFS e nel sarcoma alveolare delle parti molli dove è attivo il cediranib.^{9,10,34}

Nei sarcomi con la traslocazione di ALK (tumore miofibroblastico infiammatorio e sarcoma alveolare delle parti molli) ha nuovamente dimostrato un'interessante attività cediranib.^{9,35}

In generale tutti i pazienti con sarcoma metastatico possono giovare nell'aderire a protocolli sperimentali che utilizzino farmaci diversamente non disponibili.

La radioterapia ha un importante ruolo anche nel trattamento della malattia metastatica: nel controllo di masse sarcomatose non operabili, di metastasi dolorose o che causano dispnea o sintomi.

In conclusione i sarcomi dei tessuti molli sono un gruppo di malattie a prognosi differente a seconda del tipo istologico, della sede di origine, della possibilità di trattamento chirurgico radicale e della sensibilità ai trattamenti farmacologici e radianti. La terapia, proprio per la sua complessità, deve essere pianificata in sede multidisciplinare. È ormai chiaramente dimostrato che adottare i dettami delle linee guida e concentrare i casi in Centri ad elevato volume di trattamento conduce ad un esito terapeutico e a una prognosi migliore.

Bibliografia

1. I tumori in Italia-Rapporto 2006. I dati di incidenza e mortalità dei Registri Tumori generali, 1998-2002. www.registri-tumori.it/incidenza1998-2002/gruppi.html
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43-66.
3. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidem* 2000; 151: 33-40.
4. Chen CS, Suthers G, Carroll J, et al. Sarcoma and familial retinoblastoma. *Clin Exper Ophthalmol* 2003; 31: 392-6.
5. Bell DW, Varley JM, Szydio TE, et al. Heterozygous germline hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 1999; 286: 2528-31.
6. Naylor EW, Gardner EJ, Richards RC. Desmoid Tumors and Mesenteric Fibromatosis in Gardner's Syndrome: Report of Kindred 109. *Arch Surg* 1979; 114 [10]: 1181-5. doi:10.1001/archsurg.1979.01370340087015.
7. Erikson-Johnson MR, Chou MM, Evers BR, et al. Exposure to dioxin as a risk factor for soft tissue sarcomas: a population based case control study. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 486-90.
8. Huang YQ, Li JJ, Rush MG, et al. HPV-16-related DNA sequences in Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1992; 339 (8792): 515-8.
9. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl 3): 102-12.
10. AAVV. AIOM, Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee Guida per sarcomi dei tessuti molli e GIST 2015; 4-6.
11. AAVV. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. Fletcher CD, Hogendoorn PC, Mertens F, eds. 2013; 14-1.
12. AIRTUM AIOM. I numeri del cancro in Italia 2015. Tabella 3.
13. Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adult. *NEJM* 2005; 353: 701-11.
14. AAVV. Survival of cancer patients in Europe, 1999-2007: the Eurocare 5 study. Minicozzi P, Otter R, Primitivo M, Francisci S, eds. *Eur J Cancer* 2015; 51: 2099-268.

15. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas on the extremities. *J Clin Oncol* 1996; 14: 1679-89.
16. Gronchi A, Verderio P, De Paoli A, et al. Quality of surgery and neoadjuvant combined therapy in the ISG-GEIS trial on soft tissue sarcomas of limbs and trunk wall. *Ann Oncol* 2013; 24: 817-23.
17. Enneking WF, Spainer SS, Malawer MM. The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer* 1981; 47 (5): 1005-22.
18. Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, et al. The concept of curative margins in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin Orthop* 2004; 419: 165-72.
19. Gronchi A, Miceli R, Shurell E, et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology specific overall survival and disease free survival nomograms built on major sarcoma data sets. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1639-55.
20. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma in adult: meta-analysis of individual data. *Lancet* 1997; 350: 1647-54.
21. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhkar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113: 573-81.
22. Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG, et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol* 2014; 25: 2425-32.
23. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Short full dose adjuvant chemotherapy in high risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2012; 30: 850-6.
24. Beane JD, Yang JC, White D, et al. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol* 2014; 21: 2484-9.
25. Roth JA, Putnam JB, Wesley MN, et al. Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastasis from osteogenic and soft tissue sarcoma patients. *Cancer* 1985; 55: 1361-6.
26. Van Glabbeke N, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens – a European Organization for Research and Treatment of Cancer soft tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 150-7.
27. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2824-31.
28. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 415-23.
29. Rubin B, Schuetze SM, Eary JF, et al. Molecular targeting of platelet derived growth factor b by Imatinib Mesylate in a patient with metastatic Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 2002; 20 (17): 3586-91.
30. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4188-93.
31. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1600-8.
32. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 1879-86.
33. Schöffski P, Maki RG, Italiano A, et al. Randomized, open-label, multicenter, phase III study of eribulin versus dacarbazine in patients (pts) with leiomyosarcoma (LMS) and adipocytic sarcoma (ADI). *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl, Abstr LBA10502).
34. Stacchiotti S, Negri T, Zaffaroni N, et al. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. *Ann Oncol* 2011; 22 (7): 1682-90.
35. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 2010; 363: 1727-33.

8 Fattori di rischio

Fattori di rischio: carni rosse

Alimentazione e salute in Italia

L'alimentazione è uno dei determinanti fondamentali dello stato di salute: il progetto Global Burden of Diseases ha stimato che nel 2013 nel mondo i rischi associati alla dieta abbiano determinato 11,3 milioni di decessi e 241,4 milioni di DALY (*disability adjusted life years*), e sono al primo posto nella graduatoria dei fattori di rischio.¹

Nel processo di acquisizione di conoscenze sulla relazione tra alimentazione e salute il nostro Paese ha svolto un ruolo di primo piano: in Italia, dopo la seconda guerra mondiale, si è sviluppata l'idea che uno stile di vita tipico delle regioni mediterranee fosse associato con la minore frequenza di malattie coronariche osservata in queste aree. Il fisiologo americano Ancel Keys notò, insieme al cardiologo Paul D. White, che il numero di infarti negli ospedali napoletani era minore di quello che rilevavano a Boston: sulla base di queste osservazioni è nato il Seven Countries Study, uno studio su diverse coorti residenti nell'area mediterranea europea, nel Nord Europa, in Nord America e in Giappone, che ha permesso di valutare l'ipotesi della presenza di un nesso causale tra l'eccesso di consumo alimentare di grassi e l'aumentato rischio di eventi coronarici, identificando nella dieta mediterranea uno strumento fondamentale per la prevenzione cardiovascolare.^{2,9}

In Italia l'inizio dello studio della relazione tra alimentazione e tumori risale agli anni '80, quando furono condotti i primi studi caso-controllo;³⁻⁵ nello stesso periodo fu avviato anche un grande studio di coorte italiano,⁶ al quale seguì lo studio europeo EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition), coordinato dalla International Agency for Research on Cancer di Lione (IARC, <http://www.iarc.fr>).⁷

Le carni rosse

Nel mese di ottobre 2015 scienziati provenienti da dieci diversi Paesi si sono incontrati presso l'International Agency for Research on Cancer a Lione, per valutare l'associazione tra il consumo di **carni rosse** e **carni lavorate** e lo sviluppo di patologie oncologiche: i risultati divulgati hanno suscitato grande interesse e scalpore nell'opinione pubblica.⁸

Con **carni rosse** ci si riferisce a tutti i tipi di carne muscolare di mammiferi, come manzo, vitello, maiale, agnello, montone, cavallo e capra. Con **carni lavorate** ci si riferisce alla carne che è stata trasformata attraverso salatura, stagionatura, fermentazione,

affumicatura, o altri processi per aumentarne il sapore o migliorarne la conservazione, ad esempio wurstel, prosciutto, salsicce, carni in scatola, carne secca, preparazioni a base di carne e salse.

In generale, il contenuto di grassi della carne rossa varia a seconda delle specie animali, di età, sesso, razza, ma anche dei mangimi utilizzati e del taglio della carne stessa.

Vari tipi di lavorazioni, quali ad esempio l'affumicatura, possono dare origine alla formazione di elementi chimici cancerogeni, tra cui composti N-nitrosi (NOC) e idrocarburi policiclici aromatici (IPA). La cottura, che migliora la digeribilità e l'appetibilità della carne, può anche produrre sostanze cancerogene o sospette tali, tra cui ammine eterocicliche e IPA. Generalmente, maggiori sono le temperature raggiunte in fase di cottura, più elevata è la quantità di sostanze prodotte.^{10,11}

Il gruppo di lavoro convocato dal programma Monografie IARC, formato da 22 esperti, ha considerato più di 800 studi che indagavano le associazioni tra lo sviluppo di più di una dozzina di patologie oncologiche e il consumo di **carni rosse** o **carni lavorate** in molti Paesi e popolazioni con diete diverse. La prova più influente è stata rappresentata dai grandi studi di coorte prospettici condotti negli ultimi 20 anni.⁸

Dopo aver accuratamente esaminato la letteratura scientifica disponibile, il gruppo ha definito il consumo di **carni rosse** come **probabilmente cancerogeno per l'uomo** (gruppo 2A, <http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>), sulla base di evidenze definite limitate. L'associazione è stata più marcata per il tumore del colon-retto, ma evidente anche per il tumore dello stomaco e della prostata. Le evidenze sulla presenza di un'associazione tra il consumo di carni rosse e lo sviluppo di tumori del colon-retto sono state riscontrate in ben 12 dei 18 studi di coorte con dati di elevata qualità (Norat, 2005; Oba, 2006; Bernstein, 2015; Cross, 2010; Chao, 2005).

Le **carni lavorate** sono state invece classificate come **cancerogene per l'uomo** (gruppo 1), sulla base di prove sufficienti che il loro consumo provochi il cancro del colon-retto.

Gli esperti hanno concluso che ogni porzione di **50 grammi di carni lavorate** mangiata ogni giorno aumenti in media il rischio di ammalarsi di tumore del colon-retto del 18% (95% CI 10-28%) e che una porzione di **100 grammi di carni rosse** mangiata ogni giorno aumenti in media tale rischio del 17% (95% CI 5-31%). L'associazione tra il consumo di carni lavorate e lo sviluppo del tumore del colon-retto è basata su evidenze robuste, che rendono il caso, i possibili bias o il confondimento improbabili spiegazioni dell'effetto evidenziato. Per quanto riguarda invece l'associazione tra il consumo di carni rosse e lo sviluppo di questa patologia, il grado di confidenza con cui è possibile escludere il ruolo del caso, di possibili bias o di effetti di confondimento è minore, dal momento che in alcuni studi di alta qualità non è stata osservata una chiara associazione e che il possibile ruolo del confondimento residuo di altri fattori della dieta è presente.⁸

Gli esperimenti su animali hanno prodotto evidenze al momento inadeguate; tuttavia in ratti trattati con iniziatori del tumore del colon, e sottoposti a diete con bassi livelli di calcio, ricche di carni rosse e lavorate, si è osservato un aumento dell'incidenza di lesioni preneoplastiche del colon.^{12,13}

L'evidenza meccanicistica di cancerogenicità è stata definita come marcata per le carni rosse e moderata per le carni lavorate: una metanalisi pubblicata nel 2013 ha evidenziato una modesta, ma statisticamente significativa, associazione tra il consumo di carni rosse o trasformate e lo sviluppo di adenomi del colon-retto.¹⁴

Per la geno-tossicità e lo stress ossidativo l'evidenza è moderata per il consumo sia di

carni rosse sia lavorate: negli esseri umani, dati osservazionali hanno mostrato lievi, ma statisticamente significative, associazioni con mutazioni del gene APC.¹⁵

Il consumo di carni rosse ben cotte aumenta la mutagenicità batterica nell'urina umana: in tre studi di intervento sugli esseri umani, variazioni in marker di stress ossidativo (in urine, feci o sangue) sono state associate con il consumo di questi prodotti.¹⁶

In considerazione del gran numero di persone che consumano carni rosse o lavorate, l'impatto globale sull'incidenza oncologica è di grande rilevanza per la salute pubblica, anche se con intensità estremamente diversa tra un Paese e l'altro, in relazione con la quantità e la tipologia di carni consumate. Nei vari Paesi, la proporzione di popolazione che consuma carni rosse varia in tutto il mondo da meno del 5% fino al 100%; tale proporzione varia da meno del 2% al 65% per le carni lavorate.^{17, Figura 34}

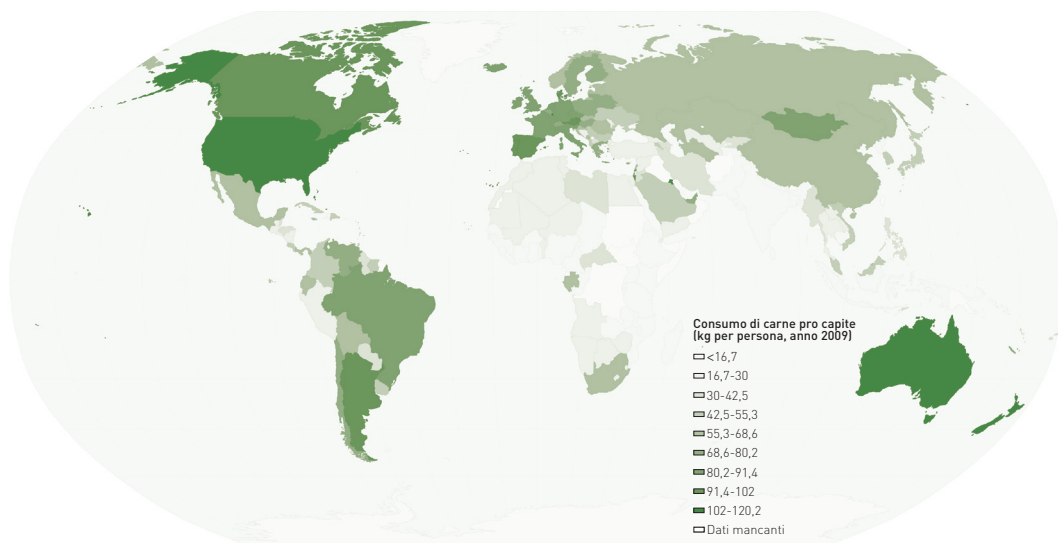


FIGURA 34. Consumo *pro capite* di carni nel mondo da FAO 2013. Food and Agriculture Organization delle Nazioni Unite. http://faostat3.fao.org/browse/FB/*/E

I risultati dello studio EPIC, condotto su oltre mezzo milione di partecipanti provenienti da tutta l'Europa, ha confermato la presenza di un'associazione positiva tra consumo di carni lavorate e morti premature per malattie cardiovascolari e per cancro, soprattutto al colon-retto e al seno. Lo studio EPIC ha però anche dimostrato, di contro, che un consumo di piccole quantità di carne rossa ha effetti benefici per la salute, fornendo importanti vitamine e nutrienti specifici.

L'indagine INRAN-SCAI del 2005-2006 stima un consumo medio di carne della popolazione italiana pari a 770 g/settimana, con un'evidente eterogeneità geografica e differenze di genere. La carne rossa risulta la componente più importante.^{Tabella 28}

In generale, si evidenzia un'associazione positiva tra un livello di istruzione più elevato e uno stile alimentare considerato maggiormente sano (minori consumi di carne

processata, pane e riso bianco, bibite analcoliche; maggiori consumi di frutta e verdura, yogurt, pesce, olio di oliva, tè).¹⁸

Area geografica/genere	Consumo di carne (grammi)	Consumo di carne rossa (grammi)
Italia		
Maschi	889	728
Femmine	672	539
Totale	770	623
Nord-Ovest		
Maschi	896	756
Femmine	651	539
Totale	763	637
Nord-Est		
Maschi	910	763
Femmine	651	518
Totale	770	630
Centro		
Maschi	980	784
Femmine	742	588
Totale	847	672
Sud e Isole		
Maschi	833	672
Femmine	658	518
Totale	742	595

TABELLA 28. Consumi medi settimanali di carne nella popolazione totale per genere e ripartizione geografica. Indagine INRAN-SCAI 2005-2006/INRAN-SCAI 2005-2006 survey.

Bibliografia

1. GBD 2013 Risk Factors Collaborators, Forouzanfar MH, Alexander L, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015; 386: 2287-323.
2. Keys A, Blackburn H, Menotti A, et al. Coronary heart disease in seven countries. *Circulation* 1970; 41(Suppl 1): 1-211.
3. La Vecchia C, Franceschi S, Cuzick J. Alcohol and breast cancer. *Lancet* 1982; 1(8272): 621.
4. La Vecchia C, Franceschi S, Decarli A, et al. Dietary vitamin A and the risk of invasive cervical cancer. *Int J Cancer* 1984; 34 (3): 319-22.
5. La Vecchia C, Decarli A, Franceschi S, et al. Alcohol consumption and the risk of breast cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1985; 75 (1): 61-5.
6. Muti P, Pisani P, Crosignani P, et al. ORDET-prospective study on hormones, diet and breast cancer: feasibility studies and long-term quality control. *Steroids* 1988; 52 (4): 395-6.
7. Riboli E, Kaaks R. The EPIC Project: rationale and study design. *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Int J Epidemiol* 1997; 26 (Suppl 1): 6-14.
8. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 2015; 16 (16): 1599-600. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00444-1.
9. Menotti A, Puddu PE. Historic origins of the mediterranean diet: the Seven Countries Study of cardiovascular diseases. *Epidemiol Prev* 2015; 39 (5-6): 285-8.
10. Alaejos MS, Afonso AM. Factors that affect the content of heterocyclic aromatic amines in foods. *Comp Rev Food Sci Food Safe* 2011; 10: 52-108.

11. Alomirah H, Al-Zenki S, Al-Hooti S, et al. Concentrations and dietary exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) from grilled and smoked foods. *Food Control* 2011; 22: 2028-35.
12. Pierre F, Santarelli R, Tache S, et al. Beef meat promotion of dimethylhydrazine-induced colorectal carcinogenesis biomarkers is suppressed by dietary calcium. *Br J Nutr* 2008; 99: 1000-6.
13. Santarelli RL, Vendevre JL, Naud N, et al. Meat processing and colon carcinogenesis: cooked, nitrite-treated, and oxidized high-heme cured meat promotes mucin-depleted foci in rats. *Cancer Prev Res (Phila)*; 3: 852-64.
14. Aune D, Chan DS, Vieira AR, et al. Red and processed meat intake and risk of colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Causes Control* 2013; 24: 611-27.
15. Gay LJ, Mitrou PN, Keen J, et al. Dietary, lifestyle and clinicopathological factors associated with APC mutations and promoter methylation in colorectal cancers from the EPIC-Norfolk study. *J Pathol* 2012; 228: 405-15.
16. Pierre FH, Martin OC, Santarelli RL, et al. Calcium and alpha-tocopherol suppress cured-meat promotion of chemically induced colon carcinogenesis in rats and reduce associated biomarkers in human volunteers. *Am J Clin Nutr* 2013; 98: 1255-62.
17. Food and Agriculture Organization (FAO) of the United Nations Statistics Division. Food balance. 2015. http://faostat3.fao.org/browse/FB/*E (accessed July 9, 2015).
18. Ricceri F, Giraud MT, Sieri S, et al. Dietary habits and social differences: the experience of epic-italy. *Epidemiol Prev* 2015; 39 (5-6): 315-21.

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.¹ 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 nella Tabella 29.

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

Nome	Nome comune
Crisolito	Amianto bianco
Amosite	Amianto bruno
Crocidolite	Amianto blu
Tremolite	
Antofillite	
Actinolite	

TABELLA 29. Minerali classificati dalla normativa italiana come amianti.

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,² 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.³ 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).³

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.² 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 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 35 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 35}

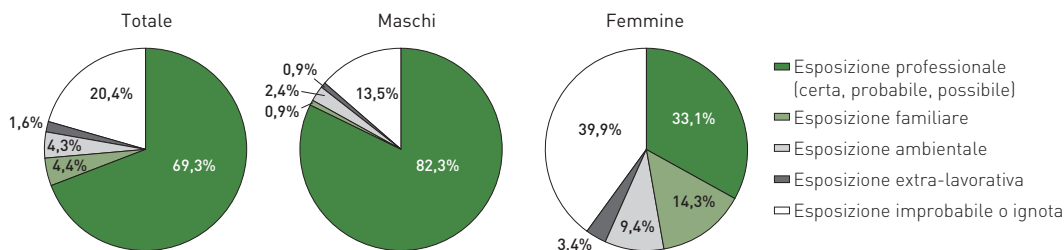


FIGURA 35. Archivio del Registro nazionale dei mesoteliomi (ReNaM). Distribuzione dei casi per modalità di esposizione ad amianto. Italia, 1993-2008 (Fonte: Binazzi et al., 2013).

Tra i casi di MM diagnosticati in Italia, in persone esposte per cause occupazionali o in loro familiari, si evidenziano 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.⁴ 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.⁵

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 '80, 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.⁶⁻⁹

La discussione sull'esposizione progressiva 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.

Amianto e tumori

Le conoscenze attuali sul ruolo carcinogenetico dell'asbesto fanno riferimento al complesso delle sei fibre elencate nella Tabella 29 e sono note da molti decenni.^{2,10} 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 è la probabilità di depositarsi negli alveoli e di esercitare un maggior effetto cancerogeno.¹¹ Tali fibre possono generare un'azione genotossica sul DNA sia direttamente sia indirettamente attraverso meccanismi generali delineati nella Figura 36. 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 all'attivazione dei macrofagi iniziando la catena di eventi che possono portare alla fibrosi polmonare (asbestosi) ed, eventualmente, al carcinoma polmonare o al MM.¹²

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 (metanalisi) di studi di coorte condotta negli USA,¹³ ha permesso di sintetizzare lo stato delle conoscenze per vari tipi di tumore.^{Tabella 30} 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 cementifici¹⁴ o in donne con storie di esposizione ambientale (non occupazionale) in quanto mogli di lavoratori esposti all'asbesto.¹⁵

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 possano 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.

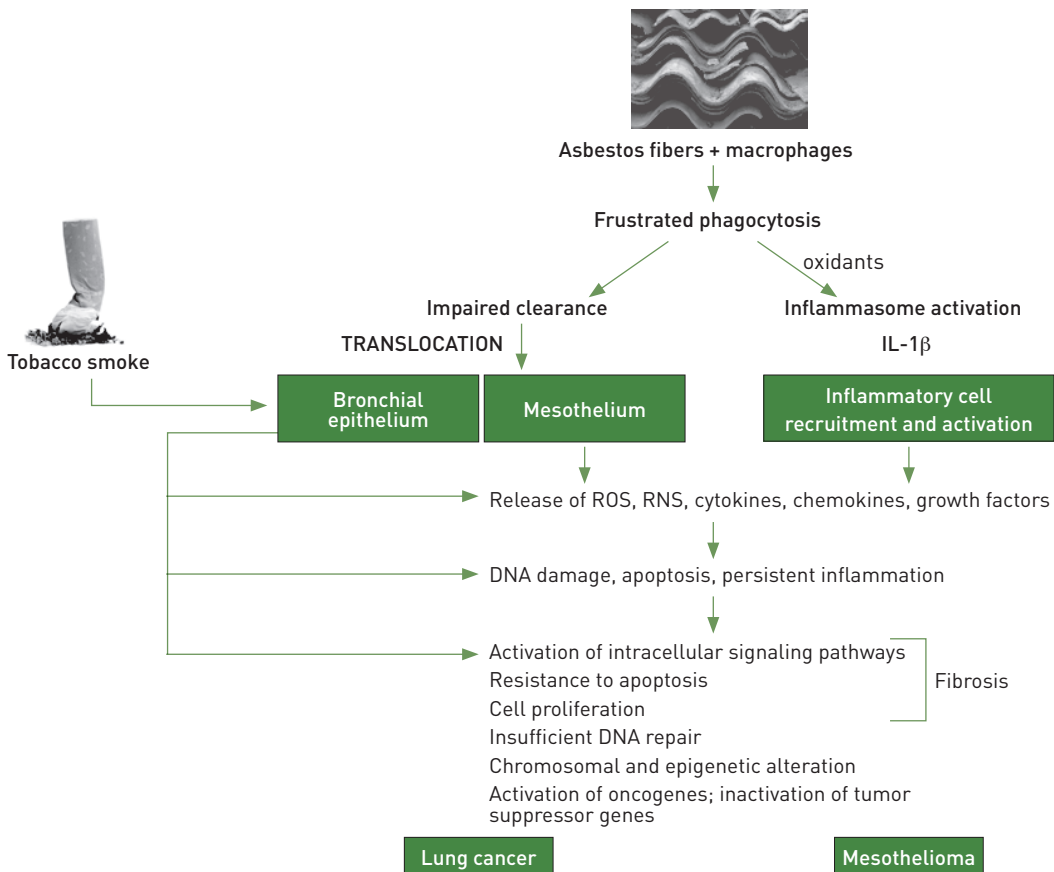


FIGURA 36. Meccanismi di carcinogenesi attribuiti alle fibre di asbesto (Fonte: Monografia IARC, 2012).

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 30. Recente classificazione della IARC di associazioni tra diverse sedi tumorali ed esposizione ad asbesto (Fonte: Monografia IARC, 2012).

*La IARC considera che l'evidenza scientifica sia sufficiente a definire carcinogene tutte le fibre di asbesto elencate nella Tabella 30.

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, sia 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. Binazzi A, Scarselli A, Corfiati M, 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, et al. 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, et al. 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. IARC. Some inorganic and organometallic compounds. *IARC Monogr Eval Carcinog Risk Chem Man* 1973; 2: 1-181.
11. NTP. NTP 11th Report on Carcinogens. *Rep Carcinog* 2005; 111-A32.
12. Shukla A, Gulumian M, Hei TK, et al. Multiple roles of oxidants in the pathogenesis of asbestos-induced diseases. *Free Radic Biol Med* 2003; 34: 1117-29.
13. IOM. Asbestos: Selected Cancers. Institute of Medicine of the National Academy of Science, 2006. [<http://books.nap.edu/catalog/11665.html>]
14. Magnani C, Ferrante D, Barone-Adesi 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.
15. Ferrante D, Bertolotti M, Todesco A, et al. Cancer mortality and incidence of mesothelioma in a cohort of wives of asbestos workers in Casale Monferrato, Italy. *Environ Health Perspect* 2007; 115: 1401-5.

9 Fumo di sigarette e tumori

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 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’accrescersi 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 enumerate tra i principali risultati di tutti questi sforzi della comunità scientifica e della sanità pubblica. Altri indicatori, tuttavia, indicano 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). 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 37, 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 gravi 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 37} Un dato, questo, altrettanto inquietante che indica la necessità di intraprendere azioni di contrasto al tabagismo ad ampio spettro. 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 18% 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 37}

Dal punto di vista della diffusione geografica del tabagismo, esso risulta relativamente omogeneo nel territorio nazionale.^{Figura 38} Eccezioni rispetto alla media nazionale (28%) sono rappresentate da tre Regioni del Centro-Sud con percentuali di fumatori superiori alla media nazionale (Umbria, Lazio, Campania con il 31% di fumatori) e da quattro Regioni del Nord (Veneto, 24%; Provincia Autonoma di Trento e Valle d'Aosta, 25%; Provincia Autonoma di Bolzano, 25%) e tre del Centro-Sud (Marche, Basilicata e Calabria, 26%) con percentuali di fumatori inferiori alla media nazionale.

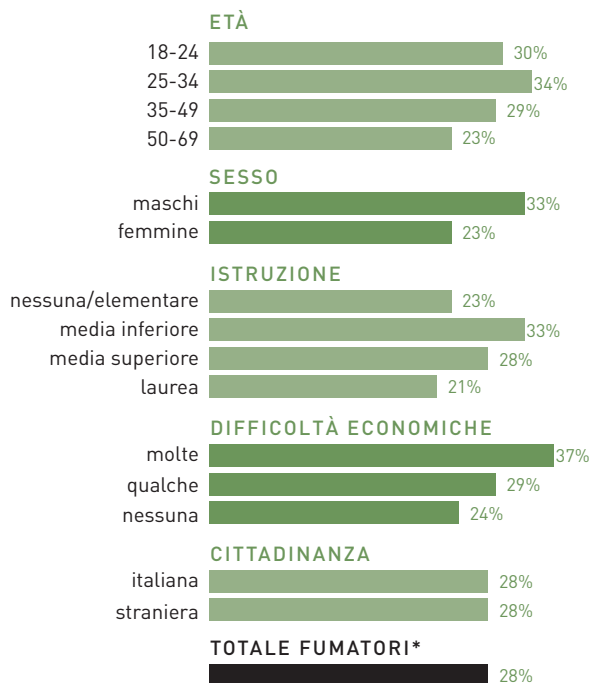


FIGURA 37. Percentuale di fumatori in Italia in base all'età, al sesso e al livello di istruzione (Fonte: Sorveglianza PASSI 2013, ISS/CCM).

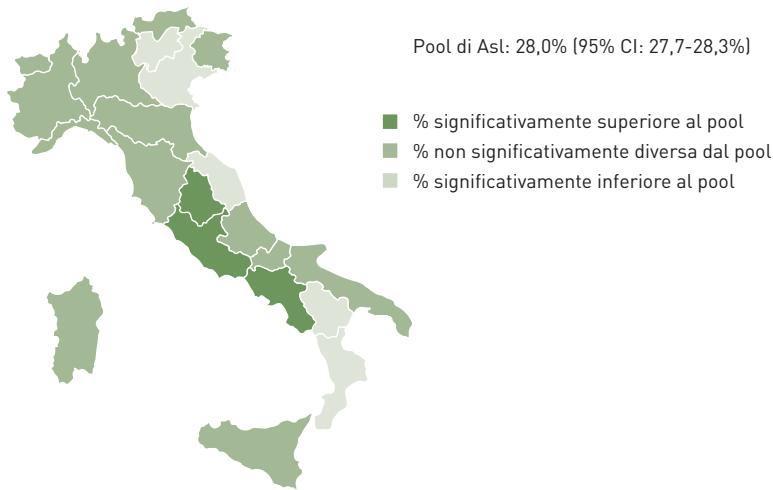


FIGURA 38. Percentuale di fumatori in Italia in base alla Regione di residenza (Fonte: Sorveglianza PASSI 2013, ISS/CCM).

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 ha 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 necessitano 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.¹ 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.²

L'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), Lione, ha raccolto, valutato e pubblicato, dal 1986, numerose monografie sulle evidenze scientifiche relative all'associazione tra fumo di tabacco e tumori. La pubblicazione più recente³ ha esaminato le evidenze raccolte tra il 2003 e il 2009, sia per quanto riguarda l'aggiornamento dello spettro delle sedi neoplastiche sia 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 eziologico causale (si veda la Figura 39, 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.³

È altrettanto ben dimostrato che i rischi per la salute derivanti dal fumo di tabacco 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 esposizione al fumo passivo e rischio di tumori (soprattutto polmone e vie aero-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

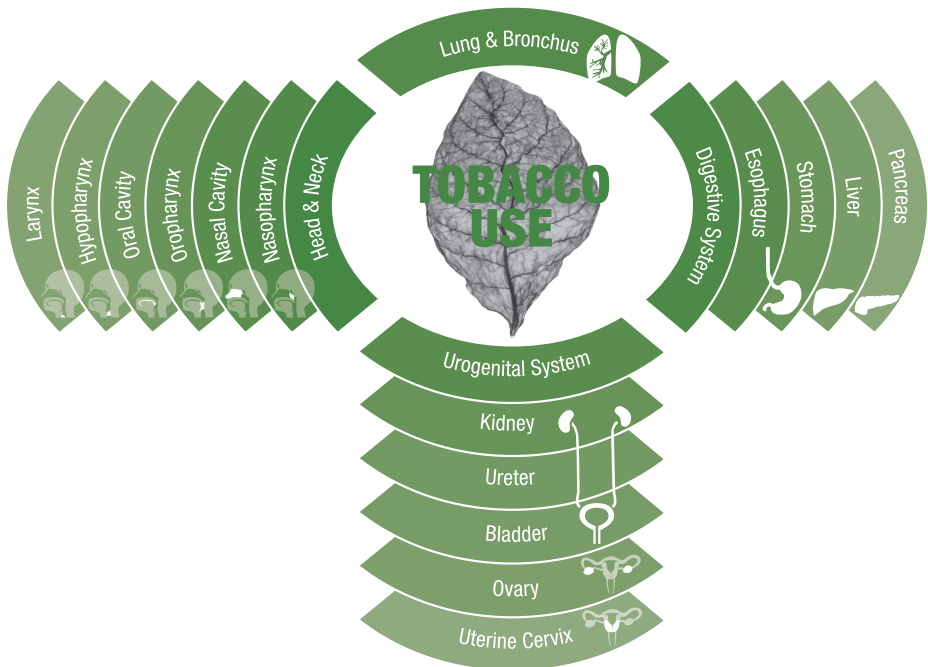


FIGURA 39. Sedi neoplastiche con accertato aumento significativo del rischio associato al consumo di tabacco (Figura tratta da: American Association for Cancer Research, Report 2013 - Novembre 2013).

del cavo orale, dell'esofago e della vescica e, dopo 10 anni, di morire per carcinoma del polmone.⁴

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 nell'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 dell'ipotesi dell'esistenza di diverse suscettibilità su base etnica o razziale al fumo di tabacco.³ 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 all'1,5).³

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.⁵ 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).⁶

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.⁷ 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 metanalisi di studi randomizzati che mostravano rischi di carcinoma polmonare non diversi nelle persone che ricevevano un supplemento di betacarotene rispetto al placebo (rischio relativo 1,10, 95% CI 0,9-1,4).⁸

Andamenti temporali del carcinoma polmonare

L'analisi dei dati internazionali dei Registri Tumori 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.⁹ Relativamente all'associa-

zione con il fumo di tabacco, particolare attenzione è stata rivolta agli andamenti dei tipi istologici a cellule squamose (che presentano i rischi relativi più grandi in relazione al fumo) e dell'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.⁹

Complessivamente, nelle aree italiane coperte da Registri Tumori, tra il 1999 e il 2011 l'incidenza del carcinoma del polmone è diminuita del 20,4% tra gli uomini (da 87,7 a 69,8 casi/100.000, rispettivamente), mentre è aumentata del 34% nelle donne (da 16,3 a 21,8 casi/100.000 tra il 1999 e il 2011).^{Figure 15A-B} Come si può vedere dalle Figure 16 A e B, 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 (-3,3%) per quanto riguarda il tipo squamocellulare e aumentata (+2,6%) per l'adenocarcinoma. Nelle donne, invece, la variazione annuale dei tassi di incidenza (APC) era del +7,1% per l'adenocarcinoma, mentre era aumentata in modo non statisticamente significativo (+2,0%) per quanto riguarda il tipo squamocellulare.

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.¹⁰ La sigaretta elettronica 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 esaustive su eventuali rischi e sui criteri di sicurezza, ha destato l'attenzione di 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.¹¹ 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).¹² 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 (≥ 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.¹³

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). 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, ad 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 percezione 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 2013¹⁴ 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 con i consumatori di sigarette elettroniche.^{Figura 40} 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 41} 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.¹⁴

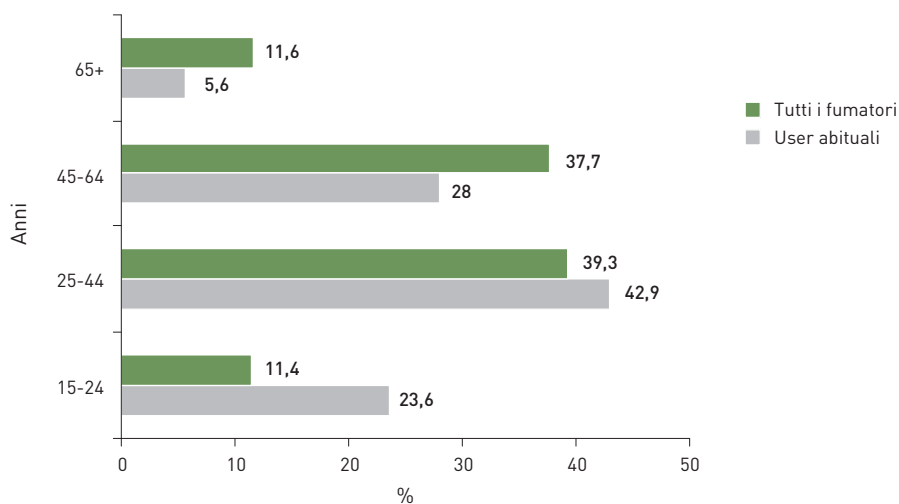


FIGURA 40. Uso della sigaretta elettronica in Italia per fasce di età (Fonte: rapporto ISTISAN 2013).

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 per le conseguenze sia sul breve-medio periodo sia 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.¹⁰ 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

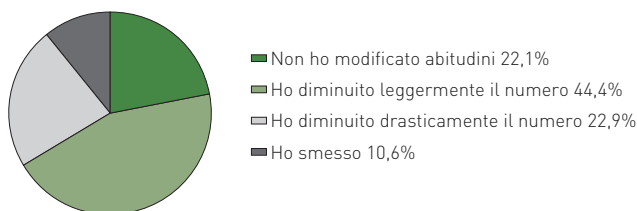


FIGURA 41. Conseguenze dell'uso abituale della sigaretta elettronica sul consumo delle sigarette tradizionali (Fonte: rapporto ISTISAN 2013).

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.¹⁵ 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.¹⁶

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 nelle 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.

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; 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: 1103-14.
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: 1024-34.
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: 372-83.
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: 294-9.
10. Sigaretta elettronica: conoscenze disponibili e azioni di sanità pubblica. A cura di Roberta Pacifici e Rosa Draisci. Rapporti ISTISAN 13/42, 2013, iii, 95 pp.
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 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.¹ 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.

Nel complesso abbiamo osservato 85.399 ST metacroni (latenza fra diagnosi del primo e del secondo tumore ≥ 2 mesi), mentre 77.813 tumori erano attesi in base all'incidenza della popolazione generale. Il rapporto fra tassi standardizzati d'incidenza (SIR) è 1,10 (95% CI 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 31} L'eccesso di secondi tumori è presente tra gli uomini, SIR = 1,08 (95% CI 1,08-1,09), e ancor più tra le donne, 1,12 (95% CI 1,11-1,13).

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.

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.

La differenza fra uomini e donne è legata al fatto che, nei due sessi, i tumori sono diversi e 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 32.

		Obs	SIR	(95% CI)
TOTALE		85.399	1,10	1,09-1,10
Sesso	Maschi	54.518	1,08	1,08-1,09
	Femmine	30.881	1,12	1,11-1,13
Età (anni)	0-49	5.707	1,59	1,55-1,63
	50-59	13.681	1,35	1,33-1,37
	60-79	28.950	1,14	1,13-1,16
	70-79	28.593	1,00	0,99-1,01
	80+	8.468	0,84	0,82-0,86
Latenza (mesi)	[0-1]	14.807	4,16	4,09-4,22
	2-11	14.284	1,06	1,05-1,08
	12-59	38.529	1,08	1,07-1,09
	60-119	21.540	1,12	1,11-1,14
	120+	11.046	1,17	1,14-1,19
Periodo	1978-1987	44.880	1,10	1,09-1,11
	1988-1997	12.637	1,08	1,07-1,10
	1998-2010	27.882	1,10	1,09-1,12

TABELLA 31. Numero di secondi tumori metacroni (>2 mesi 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.

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).

I primi due mesi dalla diagnosi del primo tumore sono considerati solo nella latenza.

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.²

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.

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*
Cervice uterina			870	1,23*
Corpo dell'utero			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
SNC	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 di Kaposi	238	1,11	60	1,03
Altre sedi	2.345	1,09*	1.402	1,07*
Totale	54.518	1,08*	30.881	1,12*

TABELLA 32. 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 stessa sede del primo.

*p <0,05.

L'associazione reciproca tra le diverse sedi tumorali è presente anche per i tumori alcool-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.³

Bibliografia

1. IARC, ENCR, IACR. International rules for multiple primaries cancers (ICDO-3). 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. *Epidemiol Prev* 2013; 4-5 (Suppl 1): 1-152.
3. Pinto BM, Trunzo JJ. Health behaviours during and after a cancer diagnosis. *Cancer* 2005; 104 (11 Suppl): 2614-23.

11 Dati regionali

Da molti anni i Registri AIRTUM producono stime sulla frequenza dei tumori a livello nazionale, applicando, attraverso modelli matematici, i dati e i trend osservati nelle aree dove sono presenti registri alla popolazione residente nelle aree ancora non coperte. La qualità certificata dei Registri AIRTUM, la disponibilità di serie storiche sempre più lunghe e lo sviluppo continuo di nuovi registri nel territorio hanno reso queste stime sempre più affidabili. Nel corso degli anni il modello adottato per questo calcolo si è raffinato e si propone ora come uno strumento semplice e adatto per essere applicato, sia a livello nazionale che regionale, per aggiornamenti annuali.¹

Nella Tabella 33 sono presentate per ciascuna Regione, per alcuni dei principali tumori e per il totale dei tumori (esclusi gli epitelomi) e per i due sessi, le numerosità dei nuovi casi attesi nel 2016. La Tabella presenta numeri arrotondati per sottolineare come le stime (queste e le stime in generale) siano indicative e il significato dei numeri vada riferito all'ordine di grandezza che questi esprimono. È infatti l'ordine di grandezza del fenomeno l'informazione rilevante e non il numero esatto che per definizione difficilmente sarà calcolabile. Le stime stesse sono soggette ad 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 producano numeri diversi,² ma che questa diversità è, solitamente, solo apparente e non influisce sull'ordine di grandezza espresso.

L'informazione presentata nella Tabella 33 è quindi utile a definire l'entità del carico diagnostico-assistenziale atteso a livello di ciascuna Regione per i casi diagnosticati nel 2016. Dalla Tabella si vede come questo carico cambi da Regione a Regione e da tumore a tumore passando dalle unità alle migliaia.

Il primo determinante da considerare valutando le differenze fra Regioni è la diversa dimensione delle popolazioni residenti. Infatti, a parità di incidenza e di composizione per età e sesso, si osserveranno più tumori in una Regione popolosa rispetto a una Regione con un numero di residenti più piccolo.

La Tabella 33 riporta per la prima volta le stime nazionali prodotte partendo dai dati osservati nei Registri Tumori italiani, sulla base dei livelli di incidenza regionali e i trend area geografica specifici.

Nella Tabella 34 è indicato come nella Val d'Aosta, che è la Regione meno popolata d'Italia con circa 130.000 abitanti pari allo 0,2% del totale degli italiani, siano attesi circa 800 tumori nel 2016, mentre in Lombardia dove vivono oltre 10.000.000 di soggetti (quasi il 17% della popolazione del nostro Paese) ne sono attesi 60.000.

		Stomaco		Colon-retto		Polmone		Melanoma		Mammella	Cervice	Prostata	Tutti	
		M	F	M	F	M	F	M	F	F	F	M	M	F
1-Nord	Emilia Romagna	600	500	2.200	1.900	2.100	1.300	700	600	4.200	150	2.700	15.700	15.200
	Friuli Venezia Giulia	200	100	800	600	600	400	200	200	1.300	<50	900	4.700	4.200
	Liguria	200	100	900	800	900	500	300	200	1.600	100	1.000	6.200	5.800
	Lombardia	1.300	900	4.600	3.800	4.600	2.500	1.400	1.200	8.900	350	5.600	32.600	30.300
	Piemonte	500	400	2.400	1.900	2.200	1.200	700	600	4.200	200	2.900	16.100	14.600
	Trentino Alto Adige	100	100	500	400	300	200	100	200	800	<50	500	3.000	2.700
	Valle d'Aosta	<50	<50	50	50	100	50	<50	<50	100	<50	100	400	400
	Veneto	500	400	2.400	2.000	2.100	1.200	800	700	4.400	150	2.900	16.300	15.100
	2-Centro	Lazio	700	500	2.600	2.100	2.800	1.400	600	600	4.900	200	3.200	16.400
Marche		300	200	900	700	800	400	200	200	1300	50	1.000	4.800	4.800
Toscana		700	500	2.100	1.600	1.900	1.000	500	500	3.300	150	2.500	12.400	12.000
Umbria		200	100	600	400	400	200	100	100	800	<50	600	2.900	2.900
3-Sud	Abruzzo	100	100	700	500	600	200	100	100	1.000	50	700	4.100	3.500
	Basilicata	100	50	300	200	200	50	<50	<50	400	<50	400	1.800	1.400
	Calabria	200	200	900	600	800	300	100	100	1.300	100	1.000	5.600	4.800
	Campania	600	500	2.500	1.700	2.500	900	500	500	4.000	200	2.900	15.900	13.600
	Molise	<50	<50	200	100	200	<50	<50	<50	200	<50	200	1.000	800
	Puglia	400	300	1.900	1.300	1.900	600	300	300	2.900	150	2.000	11.600	10.300
	Sardegna	200	100	900	500	700	300	100	100	1300	50	900	5.100	4.500
	Sicilia	500	300	2.300	1.700	2.000	700	300	300	3500	200	2.400	13.400	12.300

TABELLA 33. Numero di nuovi tumori stimati per l'anno 2016 nelle singole Regioni italiane per le principali sedi tumorali, per il totale (esclusi gli epitelomi) e per sesso (da: Buzzoni et al.¹).

La dimensione della popolazione è quindi il primo punto da considerare nella programmazione sanitaria per la ricerca del 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.³

Come ampiamente descritto anche in questo volume, un altro aspetto che influisce in modo rilevante sulla frequenza dei tumori è la composizione per età, in particolare la quota di soggetti anziani nei quali l'incidenza oncologica è generalmente più elevata. La percentuale di soggetti di 65+ anni varia molto in Italia, passando dal 18% in Campania al 28% in Liguria.^{Tabella 34} La quota di soggetti di 65+ anni è in media più elevata nelle Regioni del Centro-Nord e minore in quelle del Sud. L'aspettativa di vita alla nascita è in Italia molto elevata, segno di un efficiente sistema socio-sanitario che agisce positivamente sulle morti precoci posticipando l'età del decesso. Si osserva comunque

	Residenti	65+	Attesa di vita, M	Attesa di vita, F	Stranieri residenti	Screening					
		%	anni	anni	%	Cervice		Colon-retto		Mammella	
						In	Out	In	Out	In	Out
Piemonte	4.533.476	24	80,3	85,4	11,8	60	26	31	6	59	13
Val d'Aosta	130.885	23	80	85,7	8,8	73	15	64	6	66	5
Liguria	1.616.212	28	80,3	85,2	10,3	14	68	17	8	44	32
Lombardia	10.281.592	22	80,9	85,8	13,7	20	57	59	5	67	18
Trentino/ Alto Adige	1.081.056	20	81,3	86,6	10,9	55/33	27/57	56/11	10/15	75/55	8/19
Veneto	5.109.940	21	81	86,1	12,8	50	37	58	7	62	21
Friuli Venezia Giulia	1.256.302	25	80,5	85,6	10,7	59	28	49	8	67	17
Emilia Romagna	4.634.358	23	81	85,7	14,4	63	25	65	5	73	13
Marche	1.616.867	23	81,2	86,4	11,8	51	29	26	13	49	29
Toscana	3.851.707	24	81	85,8	12,8	64	24	56	6	71	9
Umbria	937.317	24	80,8	85,9	14,2	62	22	53	6	67	12
Lazio	5.925.215	21	80,3	85,4	12,4	29	53	12	12	46	28
Campania	5.808.665	18	78,9	84,2	3,7	21	40	10	6	21	23
Abruzzo	1.367.992	23	80,1	85,8	4,1	37	38	14	12	36	20
Molise	317.626	23	80,3	86,1	3,9	34	35	40	8	53	15
Puglia	4.075.639	21	80,8	85,5	3,2	28	40	6	7	28	24
Basilicata	576.245	22	80,5	85,6	3,4	58	8	27	4	61	5
Calabria	1.995.999	21	80,2	85,8	5	33	23	8	7	28	17
Sardegna	1.681.302	22	79,9	86	3	46	22	24	6	40	20
Sicilia	5.039.820	20	79,8	84,7	3,8	32	33	8	4	34	19

TABELLA 34. 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 percentuale di stranieri residenti (da www.demo.istat.it), e la percentuale di soggetti che hanno riferito di aver effettuato un esame di screening all'interno (In) o all'esterno (Out) di un programma di screening (da: Carrozzi⁵).

una certa variabilità regionale dell'ordine di circa 2 anni, con il valore più elevato, nei due sessi, in Trentino Alto Adige (81,3 e 86,6 anni) e il valore più basso in Campania (78,9 e 84,2).

Come discutiamo anche in un'altra parte di questo volume, la popolazione straniera rappresenta una quota crescente dei residenti nel nostro Paese, con alcune peculiarità anche nell'ambito dei tumori. La loro presenza percentuale varia molto nelle Regioni, con valori molto inferiori nel Meridione e più elevati nel Centro-Nord. La maggior quota di stranieri si osserva in Emilia Romagna e in Umbria, dove questi rappresentano più del 14% della popolazione residente, mentre la quota più bassa è in Sardegna (3%) ma con valori molto simili in tutte le Regioni del Sud.

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).

Nella Tabella 34 vengono indicate anche le percentuali, relative allo studio PASSI, di soggetti che hanno dichiarato di aver effettuato un esame di screening negli ultimi due anni sia all'interno di programmi organizzati sia privatamente. Per la cervice uterina, la media italiana relativa alle donne di 25-74 anni è del 77% con valori inferiori nel Sud Italia. Sono sostanzialmente simili, in media, le quote di esami effettuati all'interno o al di fuori dei programmi, ma con ampie fluttuazioni regionali. Per il colon-retto, in media il 38% dei soggetti di età 50-69 anni ha dichiarato di aver effettuato un esame. La gran parte degli esami è effettuata all'interno dei programmi con l'eccezione di alcune Regioni del Centro-Sud. Infine, il 70% delle donne di età 50-69 anni ha dichiarato di aver effettuato una mammografia negli ultimi due anni, con valori più elevati al Centro-Nord e inferiori nel Sud Italia, con quote più rilevanti di esami svolti privatamente in Liguria e in diverse Regioni del Meridione.

Nel complesso 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), ancora disomogenea nel nostro Paese, con partecipazioni generalmente inferiori, per tutti e tre gli screening, nelle Regioni meridionali.

Le stime presentate nella Tabella 33 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 ragionevole 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, come si evidenzia anche a livello nazionale. Tuttavia è necessario considerare che alcuni eventi potrebbero modificare anche di molto il numero delle nuove diagnosi: è il 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) ed anche per quelle sedi tumorali oggetto di diagnosi precoce come il melanoma e la prostata.

Quindi, nell'uso delle stime regionali sulla 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,⁶ alcune indicate in questo paragrafo. In particolare vanno considerate le popolazioni e la diffusione dei programmi di screening, poiché le stime sono sensibili ai 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 attività di prevenzione primaria e secondaria.

Bibliografia

1. Buzzoni C, Crocetti E, AIRTUM WG. A simple approach for national and regional estimates of cancer incidence: the Italian experience. Submitted for publication.
2. Rossi S, Crocetti E, Capocaccia R, Gatta G, the AIRTUM Working Group. Estimates of cancer burden in Italy. *Tumori* 2013; 99 (3): 416-24.
3. Amato L, Colais P, Davoli M, et al. Volume and health outcomes: evidence from systematic reviews and from evaluation of Italian hospital data. *Epidemiol Prev* 2013; 37 (2-3 Suppl 2): 1-100.
4. <http://demo.istat.it/>
5. Carrozzì G, Sampaolo L, Bolognesi L, et al. for the regional and local PASSI Coordinators. La copertura dei test di screening: caratteristiche, distribuzione geografica e trend temporali. *Epidemiol Prev* 2015; 39: 9-19.
6. Gatta G, Rossi S, Capocaccia R. Cancer burden estimates and forecasts: uses and cautions. *Tumori* 2013; 99 (3): 439-43.

12 Lo screening oncologico: la cervice uterina

Storia

Dal 1996 le linee guida nazionali italiane raccomandano alle Regioni di attivare programmi organizzati di screening per il cervicocarcinoma (Commissione oncologica nazionale, 1996; Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano, 2001; Ministero della Salute, 2006). Le raccomandazioni, in gran parte basate sulle linee guida europee,⁵ includono inviti personali alle donne di età compresa tra 25 e 64 anni per l'esecuzione di un Pap-test ogni tre anni, un sistema di monitoraggio e la garanzia di qualità per ogni fase del programma.

In Italia il GISCI (Gruppo Italiano Screening per il Cervicocarcinoma) conduce dal 1997 *survey* volte a valutare il livello di diffusione e l'organizzazione dei singoli programmi e a raccogliere indicatori di processo. Dal 2002 tali risultati sono valutati e pubblicati con cadenza annuale dall'ONS (Osservatorio Nazionale Screening, www.osservatorio-nazionale-screening.it), per conto del Ministero della Salute.

Un certo numero di programmi ha sostituito il Pap-test con il test HPV (*Human Papilloma Virus*), nell'ambito di progetti pilota o attività di routine, a seguito della pubblicazione delle raccomandazioni del Ministero della Salute nel Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012.

Organizzazione dei programmi

Secondo i dati della più recente *survey* pubblicata dall'ONS,¹¹ nel 2014 il 70% delle donne residenti in Italia con età compresa tra 25 e 64 anni di età, pari a circa 3.850.000 soggetti, ha ricevuto regolarmente una lettera di invito a partecipare al locale programma di screening cervicale. Si osserva, nel 2014, un leggero aumento della copertura rispetto all'anno precedente (+1%) con modesti cambiamenti nelle singole macroaree.

Nella maggioranza dei casi il test di screening proposto è il Pap-test a intervallo triennale dai 25 ai 64 anni di età; tuttavia è interessante notare che oltre 500.000 degli inviti effettuati nel 2014 (il 13% del totale) sono inviti ad effettuare il test HPV, che offre una copertura di 5 anni (e non più di 3). Dunque in realtà la copertura reale del Paese è più alta.

La Figura 42 riporta la copertura dello screening cervicale: % delle donne fra 25 e 64 anni di età che hanno ricevuto con regolarità un invito dal 2005 al 2014.

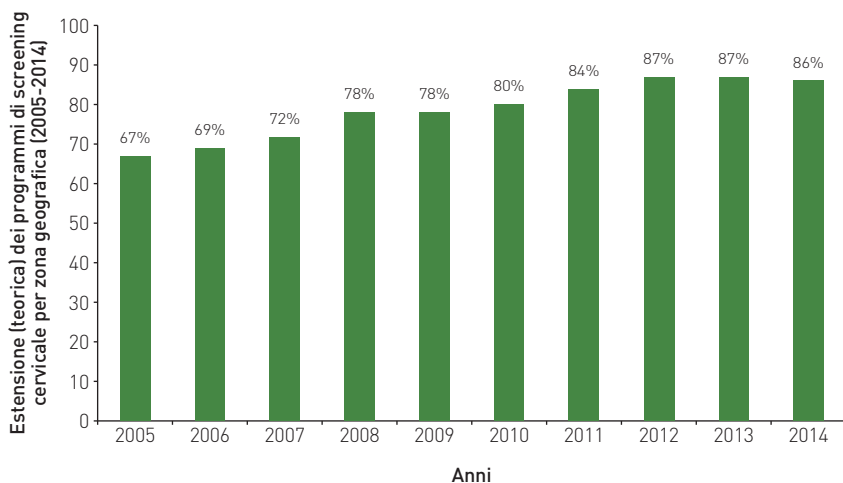


FIGURA 42. Copertura dello screening cervicale (% delle donne fra 25 e 64 anni di età che ricevono con regolarità un invito) dal 2005 al 2014 in Italia.

Va segnalato anche che il nostro Paese, primo in Europa insieme all'Olanda, ha deciso di innovare questo programma di prevenzione dando indicazione ai decisori regionali di spostarsi verso l'HPV come test primario di screening cervicale. Questo cambiamento sta progressivamente prendendo piede: il test HPV viene proposto a partire dai 30-35 anni con intervallo quinquennale, mentre nella fascia di età precedente si continuerà a utilizzare il Pap-test con intervallo triennale.

Secondo quanto riportato nella già citata *survey* ONS pubblicata nel 2016, il triennio 2011-2013, rispetto al precedente (2008-2010), evidenzia complessivamente una lieve accelerazione dell'attività, con un aumento sia degli inviti sia dell'adesione. Questa tendenza, tuttavia, si arresta nel 2014. Nella proporzione di donne che hanno aderito all'invito sono comprese sia quelle che hanno effettuato un esame di screening con Pap-test sia quelle con test HPV. ^{Tabella 35}

L'adesione all'invito è superiore tra le donne con più di 45 anni (42% nel 2014) rispetto alle più giovani (36% nel 2014 tra le donne in età 25-34 anni).

Anno attività	2008-2010	2011-2013	2014
Numero di donne che hanno fatto screening	4.219.044	4.703.882	1.569.674
Proporzione di donne che hanno aderito all'invito	40%	41%	40%
Lesioni con istologia CIN2+ individuate	13.419	14.417	4.840

TABELLA 35. Risultati principali nel 2008-2010, 2011-2013 e nel 2014.

Indicatori diagnostici

Confrontando il triennio 2012-2014 con il 2009-2011, secondo i dati della *survey* ONS pubblicata nel 2016, risulta aumentato il tasso di identificazione delle lesioni che richiedono un trattamento (quelle con istologia CIN2 - *cervical intraepithelial neoplasia* - o più grave, CIN2+) pur mantenendo costante la proporzione di donne inviate in colposcopia. Di conseguenza è lievemente aumentata la probabilità che una donna inviata in colposcopia abbia effettivamente una lesione che richiede un trattamento. Inoltre è leggermente aumentata l'adesione alla colposcopia, che ora supera i livelli accettabili sia per le donne inviate per qualunque alterazione citologica (colposcopia per ASCUS+ - *atypical squamous cells of undetermined significance*) - sia per le donne che presentavano le alterazioni più gravi (colposcopia per HSIL+ - *high grade squamous intraepithelial lesion*).^{Tabella 36}

Anno attività	2009-2011	2012-2014
Proporzione di Pap-test inadeguati Standard di qualità GISCI: desiderabile: <5%; accettabile: <7%	3%	3%
Proporzione di donne inviate in colposcopia per qualsiasi causa	2,5%	2,6%
Proporzione di donne che hanno aderito alla colposcopia per citologia ASCUS+ Standard di qualità GISCI: desiderabile: ≥90%; accettabile: ≥80%	85,5%	87,%
Proporzione di donne che hanno aderito alla colposcopia per citologia HSIL+ Standard di qualità GISCI: desiderabile: ≥95%; accettabile: ≥90%	89,2%	91,2%
Probabilità di avere una lesione con istologia CIN2 o più grave (CIN2+) tra le donne che hanno fatto una colposcopia per citologia ASCUS+	15,8%	16,7%
Numero di colposcopie necessarie per individuare la presenza di istologia CIN2+	6,3	6
Lesioni con istologia CIN2+ individuate ogni 1.000 donne che hanno fatto lo screening	2,9	3,5

TABELLA 36. Principali indicatori: adesione agli standard di qualità.

Differenze geografiche

La copertura maggiore si ha nel Centro, dove si raggiungono con l'invito quasi 9 donne su 10. Questo valore si abbassa al Nord e al Sud a valori inferiori al 70%. Nel risultato del Nord pesa la decisione della più grande Regione italiana (Lombardia) di non implementare, fino a oggi, questo programma su tutto il suo territorio.

L'adesione all'invito è stabilmente più bassa al Sud che al Nord e al Centro. Tuttavia al Sud si osserva un aumento nel 2014. Anche il tasso di identificazione di lesioni con istologia CIN2 o più grave è più basso nelle Regioni del Sud. Tuttavia la proporzione di donne inviate in colposcopia è stata maggiore al Sud che nelle altre Regioni (anche se in lieve riduzione nel 2014). Di conseguenza al Sud è stato necessario un maggior numero di colposcopie per identificare una di queste lesioni.^{Tabella 37}

Area	Nord		Centro		Sud e Isole	
	2009-2011	2012-2014	2009-2011	2012-2014	2009-2011	2012-2014
Anno attività						
Proporzione di donne che hanno aderito all'invito	49%	49%	38%	39%	27%	30%
Proporzione di Pap-test inadeguati	3,1%	2,7%	2,4%	2,4%	3,2%	3,9%
Proporzione di donne invitate in colposcopia per qualsiasi causa	2,6%	2,5%	1,9%	2,3%	2,9%	2,7%
Probabilità di avere una lesione con istologia CIN2 o più grave (CIN2+) tra le donne che hanno fatto una colposcopia per citologia ASCUS o più grave	16,4%	16,8%	21,2%	19,3%	10,2%	10,2%
Numero di colposcopie necessarie per individuare la presenza di una lesione con istologia CIN2+	6,1	5,9	4,7	5,1	9,8	9,8
Lesioni con istologia CIN2+ individuate ogni 1.000 donne che hanno fatto lo screening	3,6	3,7	3,3	3,8	2,3	2,2

TABELLA 37. Principali indicatori di qualità. Confronto 2009-2011 e 2012-2014.

Attività spontanea

Per interpretare la situazione reale dello screening è da tenere presente che i programmi organizzati “convivono” con l’attività spontanea. Sulla base della *survey* annuale PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia), che ogni anno contatta telefonicamente un campione stratificato della popolazione italiana, il 77% delle donne italiane di età compresa fra i 25 e i 64 anni risponde di aver eseguito almeno un Pap-test (o un HPV test) negli ultimi 3 anni (dati PASSI, <http://www.epicentro.iss.it/passi/dati/ScreeningCervicale.asp>). Poco più della metà di queste riferisce di averlo fatto senza pagamento del ticket e sostanzialmente all’interno dei programmi organizzati, l’altra metà pagando o un ticket o l’intera prestazione, dunque in regime spontaneo. È interessante notare come esista una sostanziale differenza sia della copertura organizzata sia di quella spontanea fra le varie Regioni (range: 56% Calabria; 90% Provincia autonoma di Bolzano), evidenziata nella Figura 43. La copertura all’interno dei programmi di screening risulta in aumento, mentre quella al di fuori dei programmi ha mostrato una leggera diminuzione a partire dal 2011.

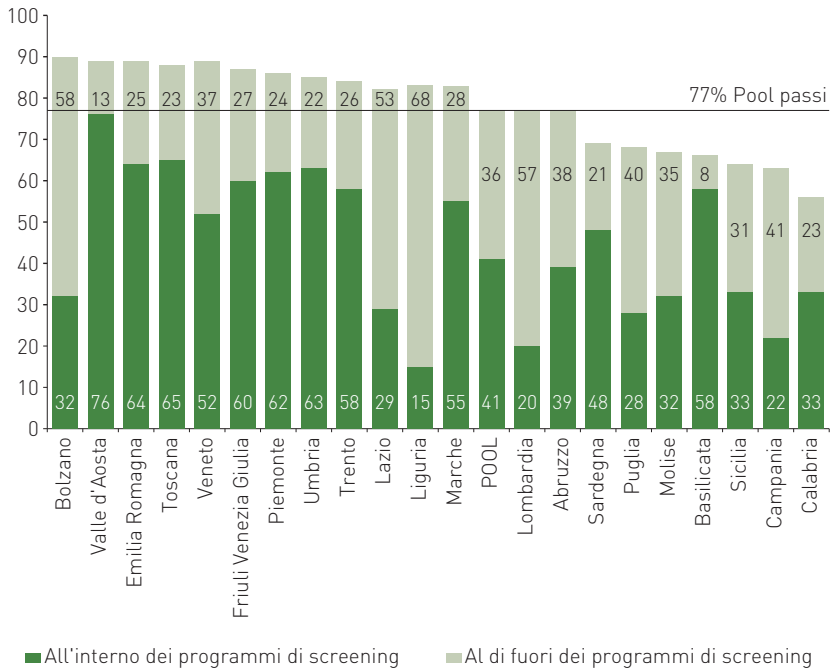


FIGURA 43. Copertura al test preventivo negli ultimi 3 anni. Donne 25-64enni (%). Fonte: PASSI 2011-13.

Test HPV

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,^{7,8} con una riduzione di lesioni al round successivo, ancora maggiore per i tumori invasivi.⁹ 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 del test HPV in parallelo con il Pap-test tradizionale. Attualmente in Europa diversi documenti di indirizzo propongono il test HPV 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 efficienza¹⁰ e nel 2014 28 programmi di screening hanno utilizzato la ricerca del DNA di tipi "ad alto rischio" di *papillomavirus* umano (HPV) come test primario di screening.^{Tabella 38}

		% di donne invitate a screening con ricerca HPV come test primario [§]	Adesione al test HPV	% di positive al test HPV tra le aderenti
2012	Nord	9,3%	50,7%	6,8%
	Centro	4,0%	36,4%	5,1%
	Sud e Isole	9,2%	30,9%	10,5%
	ITALIA	8,1%	42,0%	7,5%
2013	Nord	9,8%	50,7%	6,9%
	Centro	13,4%	40,3%	4,9%
	Sud e Isole	12,4%	34,4%	8,7%
	ITALIA	11,5%	42,3%	6,9%
2014*	Nord	11,3%	49,3%	6,9%
	Centro	18,8%	45,8%	6,5%
	Sud e Isole	11,1%	46,4%	8,1%
	ITALIA	13,1%	47,2%	7,1%

TABELLA 38. Introduzione del test per la ricerca del DNA del *papillomavirus* umano (HPV) come test di screening.

§tra tutte le invitate a screening cervicale.

*dati provvisori da consolidare con sezione successiva.

Nel 2012, 312.151 donne, pari all'8% di tutte le donne invitate a fare screening, erano state invitate per il test HPV. Nel 2013 questa percentuale è salita al 12% (423.758 invitate) e nel 2014 sale ulteriormente al 13% (509.247 invitate). L'adesione è stata del 47%, lievemente superiore a quella generale all'invito allo screening. Nel 2012 era risultato positivo al test HPV l'8% delle aderenti, nel 2013 il 7% e nel 2014 il 7%.

Vaccinazione

L'unico metodo per prevenire l'infezione da HPV è la vaccinazione. L'infezione infatti è molto comune, soprattutto fra le persone giovani. C'è ora un vaccino contro i due tipi di virus responsabili di più del 70% dei tumori del collo dell'utero (HPV16/18). In tutte le Regioni italiane nel 2008 è partita la campagna di vaccinazione gratuita per le ragazze nel 12° anno di vita (cioè che hanno compiuto 11 anni). In molte Regioni la vaccinazione ha coinvolto anche ragazze di altre fasce d'età.

Nel prossimo futuro arriveranno in età di screening le coorti di donne a cui è stata offerta la vaccinazione contro il *papillomavirus* umano e che hanno aderito al programma vaccinale in proporzione diversa tra le Regioni.^{Tabella 39} In particolare, in alcune delle Regioni che hanno adottato una strategia vaccinale multi-coorte, dal 2016 arriveranno all'età di chiamata di screening le prime donne vaccinate nel quindicesimo o sedicesimo anno di età (in base alla strategia regionale), mentre nel 2021 raggiungeranno l'età di screening le ragazze vaccinate nel dodicesimo anno di età secondo la strategia di offerta a livello nazionale.

Questa nuova situazione pone ai programmi di screening la necessità di ripensare la propria proposta, considerando la possibilità di adottare protocolli di screening meno

	Target primario offerta nel 12° anno				Strategie diverse	Target primario offerta nel 15°/16°/18° anno				
	Coorte 2000	Coorte 1999	Coorte 1998	Coorte 1997		Coorte 1996	Coorte 1995	Coorte 1994	Coorte 1993	Coorte 1992
Valle d'Aosta	68,5	71	75,5	74,1	75,4	76,2	67,2	71,2	72,8	65,8
Piemonte	67,4	66,7	67,5	66,9	64,2	62,7	69,4	62,3		
Liguria	68,9	71,5	73,6	73,8	68,7	56,4				
Lombardia	74,5	75	67,5	64,7						
Trento	60,6	61,9	64,5	63,2						
Bolzano	30,9	27,7	27,2	26,7	28,7					
Veneto	77,8	77,8	78,6	78,7	80,2					
Friuli Venezia Giulia	68,3	68,7	72,3	72,6	71,2	68,7	69,9	68		
Emilia Romagna	77	76	78,3	77,4	56,6					
Toscana	82	82,3	82,1	83,8	78,9	74,9	76,1	65,5		
Marche	71,2	71	74,4	76,9	79,7	51,8	57,9	45,1		
Umbria	82	80,8	80,6	80,1						
Lazio	71,2	73,3	69,1	67,1	48,7					
Campania	60,9	59,3	60,9	62,1						
Abruzzo	72,3	72,8	74,2	74,4						
Molise	79,2	73,8	68,9	69,5						
Basilicata	80	80,6	80,5	80,4	86,8	77,7	78,4	81,6	72,3	73,7
Puglia	79,3	81,8	80,8	83,1	65,8	55,4	57,8	56		
Calabria	70,3	73,9	74,1	74,1	53,5					
Sicilia	56,2	61,3	58,2	58,3	58,1					
Sardegna	73,2	75	76,6	86	73,4					

TABELLA 39. Copertura vaccinale (%) per ciclo completo di vaccino contro l'HPV, per Regione e coorte di nascita. Italia, 2014.

intensivi, almeno per le donne vaccinate prima dell'inizio dell'attività sessuale: poiché le donne vaccinate avranno un minore rischio di lesioni invasive e preinvasive, il numero di lesioni clinicamente rilevanti diminuirà in una proporzione maggiore rispetto alla riduzione delle alterazioni citologiche, dunque il valore predittivo positivo per neoplasia cervicale intraepiteliale (CIN) 2 o più grave (VPP per CIN2+) del Pap-test diminuirà ulteriormente, i tipi virali non 16/18 hanno una minore probabilità di progredire verso il cancro e un tempo di trasformazione più lungo.

Bibliografia

1. Commissione oncologica nazionale. Proposte operative in tema di prevenzione secondaria del cervicocarcinoma uterino. In: Linee guida elaborate dalla Commissione oncologica nazionale, in applicazione di quanto previsto dal Piano Sanitario Nazionale per il triennio 1994-96, relativo all'azione programmata "Prevenzione e cura delle malattie oncologiche", concernenti l'organizzazione della prevenzione e dell'assistenza in oncologia. Supplemento ordinario alla Gazzetta Ufficiale n.127, 1.6.1996.
2. Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano. "Provvedimento 8 marzo 2001. Accordo tra il Ministro della sanità e le Regioni e Province autonome di Trento e Bolzano sulle linee-guida concernenti la prevenzione, la diagnostica e l'assistenza in oncologia". Gazzetta Ufficiale, 2.5.2001.
3. Ministero della Salute, Direzione generale della preven-

- zione. Screening oncologici. Raccomandazioni per la pianificazione e l'esecuzione degli screening di popolazione per la prevenzione del cancro della mammella, del cancro della cervice uterina e del cancro del colon-retto. Roma, 2006.
4. Gruppo Italiano Screening per il Cervicocarcinoma. Definizione del percorso di screening nelle donne vaccinate contro l'HPV, documento della Consensus Conference promossa da ONS e GISCI. www.osservatorionazionale-screening.it
 5. Arbyn M, Anttila A, Jordan J, et al. (eds). European guidelines for quality assurance on cervical cancer screening. 2nd edition. Office for official publications of the European communities, Luxembourg, 2008.
 6. Ministero della Salute. Piano Nazionale della Prevenzione 2010-2012. Azione centrale prioritaria concernente la definizione di documenti tecnici di sintesi delle evidenze scientifiche a supporto della programmazione, monitoraggio e valutazione degli interventi di prevenzione oncologica nella popolazione a rischio. Documento di indirizzo sull'utilizzo dell'HPV-DNA come test primario per lo screening del cancro del collo dell'utero. www.osservatorionazionale-screening.it/sites/default/files/allegati/Screening.pdf
 7. 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.
 8. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 78-88.
 9. 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.
 10. Giorgi Rossi P. HPV test come test primario di screening: perché, come e quando? E i costi?
 11. Osservatorio Nazionale Screening. I programmi di screening in Italia. Premio Stabilimento Tipografico dei Comuni, Santa Sofia (FC), 2016 [in stampa].

13 PSA: impatto sulla riduzione della mortalità per carcinoma della prostata

Agli inizi degli anni '90 l'introduzione dell'antigene specifico prostatico (PSA) ha modificato profondamente l'epidemiologia di una patologia ad elevata incidenza e mortalità come il carcinoma prostatico. La diffusione dell'impiego del PSA quale test di screening è stata rapida, soprattutto negli USA dove l'American Urological Association e l'American Cancer Society hanno iniziato a raccomandare lo screening come pratica corrente. In Italia abbiamo assistito ad una repentina crescita dell'incidenza a partire dalla prima metà degli anni '90, che si è arrestata nella prima metà degli anni Duemila; la mortalità presenta un andamento in continua riduzione (vedi Capitolo "Gli andamenti temporali").

Evidenze scientifiche disponibili

Due sono i trial randomizzati sulla valutazione dell'uso del dosaggio del PSA nella riduzione della mortalità per tumore della prostata: lo studio ERSPC (European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer),¹ condotto in Europa, e lo studio PLCO (Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer Screening Trial), condotto negli Stati Uniti.²

Entrambi questi studi coinvolgono un numero elevato di soggetti: 162.387 randomizzati nell'ERSPC, 76.693 nel PLCO, ma hanno dato risultati diversi. Nello studio ERSPC sono stati randomizzati soggetti in età 55-69 anni, il gruppo di intervento è stato sottoposto a test PSA ogni 4 anni, con raccomandazione di esecuzione di una biopsia nel caso in cui il risultato fosse superiore a 3 ng/ml. Nello studio PLCO sono stati randomizzati soggetti in età 55-74 anni, il gruppo di intervento è stato sottoposto a test PSA una volta l'anno per 6 anni, con raccomandazione di esecuzione di una biopsia nel caso in cui il risultato fosse superiore a 3 ng/ml.

Lo studio ERSPC ha evidenziato una riduzione significativa del 21% della mortalità per carcinoma prostatico nel braccio in studio dopo 13 anni di follow-up (rischio relativo 0,79, 95% CI 0,69-0,91).⁴ Invece lo studio PLCO non ha evidenziato differenze significative di mortalità per cancro prostatico (rischio relativo 1,09, 95% CI 0,87-1,36).⁵

Le differenze riscontrabili nei risultati dei due studi sono spiegate dal fatto che il disegno e la conduzione di ERSPC sono sostanzialmente validi (campioni di dimensioni adeguate, popolazione randomizzata che aveva eseguito pochi esami del PSA, bassa contaminazione da PSA opportunistico nei controlli, gestione efficiente dello screening

con oltre l'80% di soggetti con PSA elevato effettivamente sottoposti a biopsia), invece il PLCO è stato progettato e sviluppato in una situazione in cui un'eventuale differenza di mortalità fra i due gruppi aveva a priori poche possibilità di essere evidenziata (il 44% dei soggetti nel gruppo in studio aveva già effettuato un dosaggio del PSA, solo il 40% dei soggetti positivi al PSA nel braccio in studio ha effettuato una biopsia di approfondimento, la contaminazione del gruppo di controllo mediante esecuzione spontanea di un test del PSA durante lo studio è stata tra il 40 e il 52%).⁶

Lo studio ERSPC - European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer

Gli ultimi aggiornamenti pubblicati nell'ambito dello studio ERSPC,⁴ basati su 13 anni di follow-up, evidenziano come la riduzione di mortalità sia stabile nel tempo (era pari al 20% già dopo 9 anni di follow-up), ma al contempo mettono in luce un aumento del beneficio assoluto, quantificato in 1,28 morti per cancro alla prostata in meno ogni 1.000 uomini randomizzati. È necessario che siano inviati all'esecuzione del test di screening 781 uomini (NNI - *number needed to invite*) e che siano effettuate 27 diagnosi di tumore della prostata (NND - *number needed to diagnose*) per evitare un decesso per la patologia in oggetto. Questi indicatori sono sostanzialmente inferiori rispetto ai precedenti rapporti a 9 anni di follow-up (NNI = 1410, NND = 48).^{1, Tabella 40}

La riduzione di mortalità per tumore della prostata osservata nel braccio in studio risulta sostanzialmente della medesima entità nelle singole fasce alla randomizzazione (55-59, 60-64 e 65-69 anni) all'interno del *core age group*; ^{Tabella 41} i valori dei rischi relativi leggermente inferiori per i soggetti in età 65-69 anni sono verosimilmente attribuibili al caso. Si osserva un aumento non statisticamente significativo della mortalità tra i soggetti in età 70-74 anni alla randomizzazione; tuttavia, tra gli uomini di questa fascia di età il test di screening è stato eseguito una sola volta, il che potrebbe spiegare l'assenza di un effetto.

	Follow-up		
	1-9 anni	1-11 anni	1-13 anni
Incidenza, RR*	1,91 [1,83; 1,99]	1,66 [1,60; 1,73]	1,57 [1,51; 1,62]
Mortalità, RR*	0,85 [0,70; 1,03]	0,78 [0,66; 0,91]	0,79 [0,69; 0,91]
Mortalità, RD**	-0,06 [-0,12; 0,01]	-0,10 [-0,17; -0,04]	-0,11 [-0,18; -0,05]
NNI	1410	1055	781
NND	48	37	27

TABELLA 40. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (modificato da: Schröder, 2009, 2012, 2014). Soggetti in età 55-69 anni alla randomizzazione, rischi relativi di incidenza e mortalità, numero di soggetti che devono essere invitati all'esecuzione del test di screening per evitare un decesso per tumore della prostata (NNI) e numero di tumori che devono essere diagnosticati per evitare un decesso per tumore della prostata (NND) per periodo di follow-up.

*rischio relativo (braccio in studio vs braccio di controllo).

**differenza di rischio per 1.000 uomini (braccio in studio vs braccio di controllo).

Età alla randomizzazione	Mortalità, RR*
50-54	0,84 [0,28-2,49]
55-59*	0,81 [0,93-1,03]
60-64*	0,90 [0,71-1,15]
65-69*	0,69 [0,55-0,87]
70-74	1,17 [0,82-1,66]

TABELLA 41. European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer (modificato da Schröder, 2014). Soggetti in età 50-74 anni alla randomizzazione, rischi relativi di mortalità, per età alla randomizzazione.

*core age group.

La riduzione di mortalità osservata nello studio ERSPC è verosimilmente ascrivibile all'anticipazione diagnostica e quindi ad un effetto del test del PSA,⁸ piuttosto che a differenze di trattamento (più frequentemente avvenuto in Centri di eccellenza per i soggetti del braccio in studio rispetto a quello di controllo) come era stato ipotizzato da Miller et al.⁷ Infatti, in linea teorica, un programma di screening efficace determina una migrazione di stadio con riduzione dell'incidenza dei tumori avanzati (*downstaging*), seguita da una riduzione della mortalità nel braccio di screening; nello studio ERSPC questi eventi si sono verificati in sequenza: l'incidenza dei tumori metastatici alla diagnosi risulta ridotta del 40% già dopo 9 anni di follow-up; la riduzione della mortalità si verifica circa tre anni dopo.

Tuttavia è necessario considerare che il principale aspetto negativo dell'esecuzione di questo test di screening è l'aumento del rischio di sovradiagnosi di cancro della prostata, cioè dell'individuazione di tumori che non avrebbero dato luogo a sintomi e non sarebbero quindi stati diagnosticati in assenza del test, a causa della mortalità competitiva e/o della loro lenta crescita.

L'incidenza dei tumori nel braccio in studio può risultare aumentata sia per effetto dell'anticipazione diagnostica (diagnosi di tumori che si sarebbero manifestati in seguito, ma la cui storia naturale viene modificata) sia per effetto della sovradiagnosi (diagnosi di tumori che in assenza del test non si sarebbero manifestati). La prima componente ha un peso maggiore in concomitanza con il primo test eseguito dai soggetti del gruppo in studio (il cosiddetto round di prevalenza). Dal punto di vista clinico non è possibile stabilire a quale dei due gruppi appartenga ogni singola lesione diagnosticata.

Nello studio ERSPC l'incidenza nel braccio in studio risulta aumentata rispetto al controllo: +91% dopo 9 anni di follow-up, +83% dopo 11 anni, +57% dopo 13 anni di follow-up.^{1,3,4} Tale incremento è più marcato per i tumori diagnosticati in stadio precoce: per questo sottogruppo di neoplasie l'incidenza è quasi quattro volte più elevata nel braccio in studio dopo 3 anni di follow-up e circa due volte più elevata dopo 13 anni di follow-up.⁸

Il rapporto tra tumori diagnosticati e vite salvate diminuisce all'allungarsi del tempo di follow-up (48 dopo 9 anni di follow-up, 37 dopo 13 anni di follow-up) e presumibilmente diminuirà ulteriormente. Tuttavia è chiara la presenza di una quota di tumori sovradiagnosticati.

Nonostante sia chiaramente evidenziata una netta riduzione della mortalità causa specifica, i risultati non sono sufficienti a giustificare un'attività di screening su base di

popolazione. Non sono evidenti effetti nella riduzione di mortalità tra i soggetti più anziani (70+ anni). Abbiamo ancora bisogno di un'ulteriore quantificazione dei danni dello screening e di strategie migliori per minimizzare sovradiagnosi e sovratrattamento e individuare gruppi a rischio più elevato.

Nel frattempo, gli uomini dovrebbero essere informati e dovrebbero avere accesso al test del PSA, se lo desiderano, dopo un'attenta valutazione dei pro e dei contro.

Bibliografia

1. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med* 2009; 360 (13): 1320-8.
2. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL, et al. Mortality result from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360 (13): 1310-9.
3. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. and the ER-SPC Investigators. Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366: 981-90.
4. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384: 2027-35. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60525-0
5. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL 3rd, et al. Prostate cancer screening in the randomized Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial: mortality results after 13 years of follow-up. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104 (2): 125-32.
6. Ciatto S, Zappa M. Discussing on the results of clinical trials of PSA screening. *Epidemiol Prev* 2009; 33 (3): 68-9.
7. Miller AB. New Data on Prostate-Cancer Mortality after PSA Screening. *N Engl J Med* 2012; 366: 1047-8.
8. Buzzoni C, Auvinen A, Roobol MJ, et al. Metastatic Prostate Cancer Incidence and Prostate-specific Antigen Testing: New Insights from the European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. *Eur Urol* 2015; 68 (5): 885-90.

14 I tumori nella popolazione immigrata

Gli stranieri in Italia

In Italia la quota di cittadini residenti che sono immigrati da Paesi stranieri mantenendo la cittadinanza del Paese d'origine è, nel 2015, l'8,2% del totale degli italiani (5.014.437 sul totale della popolazione residente), di questi 2.372.796 sono uomini (8,0% del totale degli uomini residenti) e 2.641.614 sono donne (8,4%) (<http://demo.istat.it>).

La quota dei cittadini stranieri è in rapida crescita: ad esempio il loro numero è aumentato di circa 1.000.000 di unità dal 2012 (quando erano 4.052.081, pari al 6,8% della popolazione totale) (<http://demo.istat.it>).

Nella Tabella 42 sono presentati i primi dieci Paesi di provenienza per numero di cittadini: Romania (23,6%), Albania (9,8%), Marocco (9,0%), Cina (5,3%), Ucraina (4,5%), Filippine (3,4%), Moldavia e India (2,9%), Polonia (2,0%) e Tunisia (1,9%). Da notare come la proporzione di donne sia relativamente bassa in India e Tunisia, generalmente intorno alla media e molto superiore per gli immigrati di cittadinanza moldava, polacca e ucraina.

La presenza degli stranieri è molto disomogenea nel Paese, infatti, nel 2015, rappresentavano quasi l'11% del totale dei residenti nel Nord-Ovest, Nord-Est e Centro e intorno al 3-4% di quelli dell'Italia meridionale e insulare (<http://demo.istat.it>).

Paese	Residenti	% sulla popolazione straniera	% di donne
Romania	1.181.839	23,6	54,5
Albania	490.483	9,8	48,1
Marocco	449.058	9,0	45,9
Cina	265.820	5,3	49,0
Ucraina	226.060	4,5	79,0
Filippine	168.238	3,4	56,4
Moldavia	147.388	2,9	66,1
India	147.815	2,9	39,9
Polonia	98.694	2,0	73,3
Tunisia	96.012	1,9	38,1

TABELLA 42. Primi dieci Paesi per numero di cittadini stranieri, peso sul totale della popolazione residente straniera e percentuale di donne. Da: <http://www.istat.it/it/immigrati/grafici-interattivi/principali-cittadinanze/>

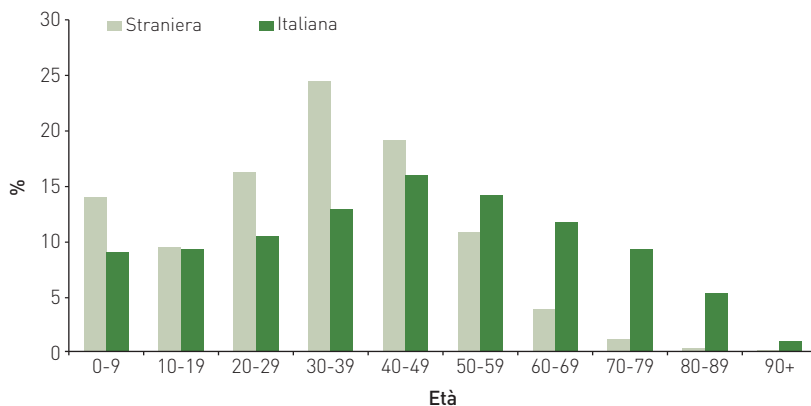


FIGURA 44. Distribuzione percentuale per classe decennale d'età per popolazione residente di cittadinanza italiana e straniera, ISTAT 2015.

Una caratteristica peculiare della popolazione straniera, rispetto all'italiana, è la più giovane età. Nella Figura 44 è presentata per classi decennali la popolazione residente in Italia nel 2015 secondo la cittadinanza: italiana e straniera. In termini percentuali la popolazione straniera ha una quota più elevata rispetto a quella italiana di bambini e ragazzi fino ai 10 anni, nella seconda decade le percentuali sono molto simili, mentre nella terza, quarta e quinta decade la popolazione degli stranieri è ancora di gran lunga più rappresentata (in termini percentuali) rispetto a quella italiana. Dopo i cinquant'anni la distribuzione s'inverte e il peso dei cittadini stranieri nelle età estreme appare modesto.

La migrazione di cittadini stranieri, oltre alle implicazioni sociali, politiche, spesso umanitarie e culturali, ha anche un riflesso non marginale nell'ambito sanitario. Qui valutiamo alcuni spunti di riflessione in campo oncologico.

In termini generali chi migra ha un basso rischio di tumore. Questo per almeno tre motivi. Il primo è la giovane età e come abbiamo visto in precedenti capitoli la relazione tra frequenza dei tumori ed età è estremamente forte. Il secondo è che chi migra deve essere in buone condizioni fisiche perché, come spesso documentato dai mezzi d'informazione, i disagi del viaggio possono essere estremi. Infine, il terzo punto è legato al fatto che chi proviene da un Paese in via di sviluppo, ovvero culturalmente lontano dal modello occidentale presente in Italia, ha in generale una esposizione minore a quei fattori dietetici, ambientali e a quelle abitudini voluttuarie che sappiamo legati al rischio di sviluppare tumori.

Nonostante questo ci sono almeno tre aspetti d'interesse: il primo riguarda la ricerca di rischi tumorali specifici legati proprio a peculiarità dei Paesi d'origine; un secondo aspetto è connesso alla partecipazione ad attività di prevenzione primaria e secondaria in campo oncologico ed infine il terzo è rappresentato dall'accesso ai servizi di cura.

Il rischio oncologico

Da quanto premesso il livello di rischio per la popolazione straniera è generalmente più basso rispetto a quella italiana. Questo vale generalmente per quelli che in Italia sono

i tumori principali. È però importante pensare a forme tumorali che possono avere, nella popolazione immigrata, una frequenza più elevata. Molte delle forme che possono avere queste caratteristiche sono ad eziologia infettiva. Rientrano in questo gruppo, ad esempio, il tumore dello stomaco (*Helicobacter pylori*), del nasofaringe (virus Epstein-Barr), del fegato (virus epatite B, C), i tumori collegati alle infezioni da HIV e, in particolare, il tumore della cervice uterina.

Il tumore della cervice è, infatti, 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 di incidenza standardizzato sulla popolazione mondiale) in Romania, Marocco, Filippine e India, terzo in Ucraina e Tunisia, quarto in Albania, quinto in Polonia e sesto in Cina.³

Il carcinoma della cervice uterina rappresenta un tumore che ha, in soggetti provenienti da alcuni Paesi, un rischio più elevato rispetto alle donne italiane. La ragione sta nel fatto che è un tumore di origine infettiva e che l'agente causale, il virus del papilloma umano (HPV), è in alcune aree del mondo più frequente che in altre. Questo fa sì che le infezioni croniche di alcuni tipi di HPV, che sono poi la causa delle modificazioni dell'epitelio cervicale che evolvono nel tempo nel tumore, siano più frequenti nelle donne provenienti dai Paesi dell'America centrale e meridionale, dall'Africa o dai Paesi dell'Est Europa.

Inoltre il tumore della cervice, sebbene relativamente raro anche nelle donne straniere, raggiunge già nella quarta decade di vita i valori d'incidenza più elevati, risultando quindi presente anche in una popolazione relativamente giovane come quella delle immigrate.

La prevenzione oncologica

In Italia è attiva, a partire dal 2007, una campagna di vaccinazione per l'HPV rivolta alle bambine prepuberli; è un intervento di prevenzione primaria rivolto al tumore della cervice. Una valutazione condotta in Lombardia ha mostrato come le madri straniere fossero meno informate di quelle italiane sull'eziologia del tumore cervicale e sull'efficacia della vaccinazione.¹

Per quanto riguarda i tre screening oncologici attivi nel nostro Paese, i dati dello studio PASSI⁴ hanno mostrato una proporzione simile di partecipazione alla mammografia nelle donne 50-69enni italiane (51%) e straniere (49%), con una quota maggiore di mammografie condotte al di fuori dei programmi nelle italiane (38% vs 12%). I dati sullo screening per il tumore coloretto riportano un modello simile anche se con valori più bassi; ad esempio, la partecipazione al programma è del 31% per le italiane e del 29% per le straniere. Infine, la partecipazione dichiarata allo screening cervicale nei tre anni precedenti è stata del 77% per le italiane e del 71% per le straniere.⁴

La partecipazione allo screening cervicale è nelle straniere, soprattutto provenienti da alcune aree ad alta prevalenza di HPV, particolarmente importante perché permette d'identificare non solo le lesioni tumorali ma anche e soprattutto le alterazioni preinvasive asintomatiche.

La necessità per le donne straniere di partecipare ai programmi di screening e in particolare per il tumore della cervice è confermata in un recente studio che ha monitorato 48 dei 120 programmi attivi in Italia⁵ documentando, proprio nelle donne straniere, una più alta frequenza di lesioni patologiche.

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. Purtroppo la crescita della partecipazione avviene sia nelle straniere sia nelle italiane e questo non modifica il gap tra i due gruppi.²

Accesso ai servizi di cura

Un aspetto positivo è che l'adesione agli esami di approfondimento a seguito di un test di screening dubbio o positivo è buona tra i migranti² e rassicura sul completamento di un percorso che vede nel test di screening solo il momento iniziale.

Per quanto riguarda i dati di ospedalizzazione oncologica, questi sono solitamente più bassi per gli stranieri rispetto agli italiani, per il ruolo, già citato, sia dell'età più giovane sia del livello di rischio generalmente più basso. Come dato in controtendenza si segnala come i tassi di ospedalizzazione standardizzati per età per tumore cervicale siano più elevati nelle donne immigrate rispetto alle italiane.⁶

Conclusioni

La crescita nella nostra popolazione di cittadini provenienti da altri Paesi richiede che siano affrontati anche specifici problemi in campo oncologico. 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 anche facilmente prevenibile, a partire dalla vaccinazione delle bambine e incrementando la partecipazione delle donne nell'età target. La risposta del sistema sanitario deve avvenire potenziando e caratterizzando la capacità di coinvolgimento dei programmi di screening già attivi, che rappresentano per una popolazione che spesso è economicamente svantaggiata l'unica risorsa di prevenzione secondaria accessibile.

Bibliografia

1. Chadenier GMC, Colzani E, Faccini M, et al. Assessment of the first HPV vaccination campaign in two northern Italian health districts. *Vaccine* 2011; 29: 4405-8.
2. Visioli CB, Crocetti E, Zappa M, et al. 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; 25 (11): 2251-60.
3. 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; 4:31.
4. Carrozzi G, Sampaolo L, Bolognesi L, et al. Cancer screening uptake: association with individual characteristics, geographic distribution, and time trends in Italy. *Epidemiol Prev* 2015; 39: 9-18.
5. Campari C, Fedato C, Iossa A, et al., GISCI migrant working group. Cervical cancer screening in immigrant women in Italy: a survey on participation, cytology and histology results. *Eur J Cancer Prev* 2016; 25: 321-8.
6. De Waure C, Bruno S, Furia G, et al. Health inequalities: and analysis of hospitalizations with respect to migrant status, gender and geographical area. *BMC International Health and Human Rights* 2015; 15: 2.

15 Fonti e metodologia

I Registri Tumori di popolazione

L'epidemiologia del cancro in Italia è monitorata dalla costante attività dei Registri Tumori (RT), strutture deputate alla raccolta e all'analisi dei dati di incidenza, sopravvivenza e prevalenza dei tumori maligni che si manifestano in una data popolazione. I dati prodotti dai RT servono per l'epidemiologia descrittiva, valutazione di impatto degli screening oncologici, programmazione sanitaria, supporto alla ricerca e valutazione del rischio in epidemiologia ambientale.

L'attività di registrazione avviene in maniera attiva, utilizzando *fonti primarie* (SDO, anatomia patologica, certificati di decesso, cartelle cliniche, anagrafica e medici di medicina generale) e *fonti accessorie* (esenzioni ticket, archivi degli invalidi civili, prestazioni specialistiche ambulatoriali, esami di laboratorio, esami radiologici, lettere di dimissione, cure palliative, assistenza domiciliare e servizi di screening).

Per fare in modo che i dati raccolti dai RT siano attendibili e confrontabili, i RT adottano standard prodotti a livello nazionale (Manuale AIRTUM) ed internazionale (International Agency for Research on Cancer): l'attività di registrazione sottende infatti regole inderogabili che comprendono:

- *Completezza*. Eliminazione o minimizzazione della perdita di casi incidenti.
- *Accuratezza*. Minimizzazione della presenza di dati scorretti, incongruenti o imprecisi.
- *Tempestività*. Garanzia di un tempo minimo di produzione del dato di incidenza e di sopravvivenza.
- *Confrontabilità*. Adozione degli standard nazionali e internazionali e aggiornamento continuo.
- *Formazione*. Impegno per il consolidamento delle competenze del personale.
- *Rispetto della privacy*. Minimizzazione del trattamento ed eliminazione dell'uso superfluo del dato sensibile.
- *Continuità*. Garanzia di autonomia finanziaria, di risorse e di competenze.
- *Qualità*. Impegno a misurare, verificare e migliorare nel tempo il rispetto dei precedenti principi.

In Italia l'istituzione del primo RT risale al 1974 (RT di Varese, localizzato presso l'Istituto Tumori di Milano) mentre nel 1976 ha iniziato le proprie attività il RT della provincia di Parma. Nel corso degli anni '80 sono stati avviati i registri di Ragusa, Latina,

	Accreditati	In attività	Zone non coperte
Copertura	56,97%	16,05%	26,3%
Popolazione 2011	33.854.535	9.539.540	16.035.660

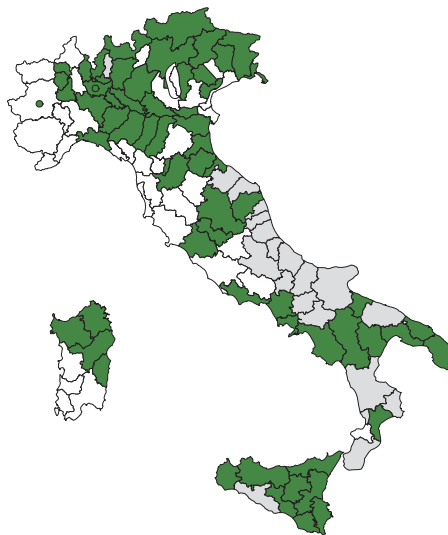


FIGURA 45. Mappa dei Registri Tumori italiani.

Genova, Firenze, Torino (città), Romagna, Trieste, Modena, Ferrara e Veneto. Negli anni '90 sono stati istituiti i registri di Macerata, Sassari, Umbria, Bolzano, Napoli, Biella, Salerno, Trento e Friuli Venezia Giulia. A questi registri si sono aggiunti, a partire dagli anni 2000, i RT di Reggio Emilia, Milano (città), Sondrio, Trapani, Siracusa, Brescia, Mantova, Catanzaro, Nuoro, Piacenza e molti altri.

Nella Figura 45 è riportata la mappa aggiornata dei RT italiani che interessa quasi 34 milioni di residenti, pari al 57% della popolazione italiana.

Questa percentuale è relativa ai *Registri di popolazione generali* che includono tutti i pazienti con tumore e che hanno superato la procedura di accreditamento e quindi fanno parte della Banca dati AIRTUM (in verde nella mappa) mentre in grigio sono riportate le aree dove è avviata un'attività di registrazione nota ad AIRTUM.

Accanto ai RT generali di popolazione, sono riconosciuti presso AIRTUM anche 6 RT specializzati (Registro Tumori Infantili del Piemonte, RT infantili delle Marche, RT colon-retto di Modena, Registro Mesoteliomi della Liguria, Registro Mesoteliomi dell'Emilia Romagna e RT Pancreas di Reggio Emilia).

Maggiori informazioni sui Registri Tumori in Italia sono disponibili *on-line* (www.registri-tumori.it).

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 2008-2012, Rischio cumulativo = $1 - e^{-(H \cdot \sum T_i / K)}$ in cui T_i = tasso specifico per età; H = ampiezza delle classi d'età; Σ = sommatoria per classi d'età; K = solitamente 100.000.

Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2016? Stime regionali

Le stime di incidenza per l'anno 2016 sono state prodotte applicando i tassi età, sesso, sede e regione specifici del Pool AIRTUM 2008-2012, proiettati al 2016, alla popolazione italiana residente nell'anno 2016, prevista dall'ISTAT (ipotesi centrale - www.demo.istat.it). La proiezione dei tassi 2008-2012 al 2016 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 1999-2011 (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 2008-2012, 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 2013

Sono stati considerati i dati nazionali relativi al numero di decessi osservati nell'anno 2013. 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 2008-2012.

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). 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 i 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 1999-2011 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 2016.

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 EUROCARE-5 a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 23-4).

Confronti geografici nazionali

Sono confrontati i tassi di incidenza relativi alla casistica del Pool AIRTUM 2008-2012 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, Volume 100C). È descritto il sistema di sorveglianza epidemiologica delle malattie asbesto-correlate in Italia: dal Registro nazionale dei mesoteliomi (ReNaM).

Fattori di rischio: fumo di sigaretta

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.).

Fattori di rischio: carni rosse e lavorate

È fornita rassegna delle evidenze disponibili sull'associazione tra il consumo di carni rosse e/o lavorate e patologia oncologica (Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol* 2015; 16 (16): 1599-600).

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 2013: Tumori multipli. *Epidemiol Prev* 37 (4-5) Suppl 1: 1-152).

Lo screening oncologico: cervice uterina

Sono riportati i dati più recenti relativi ad estensione e adesione ai programmi di screening organizzati per il tumore della cervice uterina (www.osservatorionazionale screening.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 i dati relativi alle esperienze italiane di analisi dell'incidenza oncologica nella popolazione immigrata.

Registri Tumori AIRTUM

Registri generali

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 ASL BAT (BARLETTA - ANDRIA - TRANI)

Sezione del Registro Tumori Puglia
U.O. Epidemiologia e Statistica
Piazza Principe Umberto 1, 76121 Barletta
tel: 0883 577329 - fax: 0883 577288
e-mail: vincenzo.coviello@aslbatt.it

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

REGISTRO TUMORI BASILICATA

IRCCS CROB
Via Padre Pio 1, 85028 Rionero in Vulture (PZ)
U.O. Epidemiologia Clinica, Biostatistica e Registro Tumori
tel: 0972 726720
e-mail: rocco.galasso@crob.it

Rocco Galasso, Luciana Del Riccio, Donato Napolitano.

REGISTRI TUMORI REGIONE LOMBARDIA REGISTRO DELLA ATS DI BERGAMO

Servizio Epidemiologico Aziendale
ASL della Provincia di Bergamo
Via Galliccioli 4, 24121 Bergamo
tel. 035 385190 - fax. 035 385304
e-mail: registro.tumori@ats-bg.it, giuseppe.sampietro@ats-bg.it

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

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

REGISTRO TUMORI PIEMONTE, PROVINCIA DI BIELLA E VERCELLI

CPO, 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, monica.fedele@aslvc.piemonte.it

Adriano Giacomini, Pier Carlo Vercellino, Monica Fedele, Simona Andreone.

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'ATS DI BRESCIA

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

Michele Magoni, Cinzia Gasparotti, Emanuela Maifredi, Ornella Salvi, Maria Puleio, Claudia Gerevini, Roberto Festa.

REGISTRO TUMORI ASL BRINDISI - SEZIONE REGISTRO PUGLIA

U.O. Statistica ed Epidemiologia
Piazza Antonino Di Summa, 72100 Brindisi
tel: 0831 510021
e-mail: antoninoardizione@asl.brindisi.it

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

REGISTRO TUMORI ASL DI CASERTA

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

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

REGISTRO TUMORI INTEGRATO DI CATANIA, MESSINA, ENNA

Università degli Studi di Catania, Dipartimento G.F. Ingrassia, Area Igiene e Sanità Pubblica
Via Santa Sofia 87, 95123 Catania
tel/fax: 095 3782110
e-mail: segreteria@registrotumoriintegrato.it

S. Sciacca, S. Schiachchitano, M. Fidelbo, G. Benedetto, E. Vasquez, F. Bella, L. Calabretta, M. Castaing, A. Di Prima, A. Ieni, A. Leone, P. Pesce, A. Torrissi, A. Torrissi, M. Varvarà.

Si ringraziano per la collaborazione la Regione Sicilia, il Dipartimento Osservatorio Epidemiologico, l'Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Catania, l'AORR 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.

REGISTRO TUMORI DELL' ASP DI CATANZARO

ASP di Catanzaro, Servizio di Epidemiologia e Statistica Sanitaria
Via Acri 24, 88100 Catanzaro
tel: +39 0961 733 3502/-3525/-3504 - fax: 0961 7333503
e-mail: epidemiologia@libero.it

Antonella Sutura Sardo, Antonella Sia, Santo Scalzi, Filomena Mancusi, Anna Maria Lavecchia, Pierina Mancuso, Vincenzo Nocera.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI COMO

Ats Insubria - Area territoriale di Como - UOS Registro Tumori e Screening
Via Pessina 6, 22100 Como
tel: +39 031370848/-846
e-mail: registro.tumori@asl.como.it, golog@ats-insubria.it

Gemma Gola, Mariangela Corti, Mariacarmela Caparelli.

REGISTRO TUMORI CREMONA

Servizio Epidemiologia e Registri di Popolazione
ASL della Provincia di Cremona
Via San Sebastiano 14, 26100 Cremona
tel: 0372 497213 - fax 0372 497610
e-mail: registro.tumori@aslcremona.it

Paolo Ricci, Cristiano Belluardo, Chiara Davini, Silvia Lucchi, Marco Villa, Emanuela Anghinoni, Salvatore Mannino.

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 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 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 5558-502/-456 - fax: +39 010 5558-302
e-mail: rosa.filiberti@hsanmartino.it

Rosa Angela Filiberti, Claudia Casella, Enza Marani, Antonella Puppo, Maria Vittoria Celesia, Roberta Cagno, Elsa Garrone, Marina Vercelli.

Si ringraziano le aziende sanitarie ospedaliere, le ASL liguri (in particolare quelle della Provincia di Genova) e tutti i dirigenti sanitari (direzioni sanitarie, reparti di cura, anatomie patologiche, radioterapie ecc.) che hanno interagito con l'RTRL per consentire e agevolare la rilevazione degli operatori. Si ringraziano il dr. Sergio Vigna, referente regionale c/o l'Agenzia Regionale Sanitaria - Liguria, la dr.ssa Gabriella Paoli, Assessorato alla Sanità Regione Liguria, la dr.ssa Elena Ricci, responsabile dell'Ufficio Statistico regionale, per aver messo a disposizione i principali sistemi informativi regionali; un ringraziamento, infine, alle amministrazioni dei comuni liguri per la loro collaborazione nel follow-up dei casi.

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, Maurizio Natali, Walter Battisti, Isabella Sperduti, Leonarda Macchi, Ester Bugliarello, Edvige Bernazza, Lucilla Tamburo, Miriana Rossi, Simonetta Curatella, Silvana Tamburrino, Silvia Fattoruso, Giuseppina Serafini, Orsola Valerio.

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
email: rtle@ausl.le.it, uose@ausl.le.it
tel: 0832 661921/-909; fax: 0832 661917

Fabrizio Quarta, Anna Melcarne Maria, Grazia Golizia, Costanza Arciprete

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, Fabio Fileppetti.

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@aslmmn.it

Paolo Ricci, Linda Guarda, Luciana Gatti, Vanda Pironi, Antonella Pasolini Maura Bordini.

REGISTRI TUMORI REGIONE LOMBARDIA REGISTRO DELLA ATS DELLA CITTÀ METROPOLITANA DI MILANO

Unità di Epidemiologia
Corso Italia 19, 20122 Milano
tel: +39 02 85782114/3201 – fax: +39 02 85782128
e-mail: epidemiologia@ats-milano.it

Mariangela Autelitano, Simona Ghilardi, Annamaria Bonini, Cinzia Giubelli, Maria Quattrocchi, Midiala Pinon, Antonio Giampiero Russo.

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

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MODENA

Centro oncologico modenese, c/o Azienda Ospedaliera Policlinico di Modena
Via del Pozzo 71, 41100 Modena
tel: +39 059 4224337 – fax: +39 059 4224152
e-mail: rtmmodena@ausl.mo.it
sito internet: www.rtm.unimo.it

Gianbattista Spagnoli, Carlo Alberto Goldoni, Katia Valla, Claudia Cirilli.

REGISTRI TUMORI REGIONE LOMBARDIA REGISTRO DELLA ATS DELLA BRIANZA

Unità di Epidemiologia
Viale Elvezia 2, 20900 Monza (MB)
tel: 039 2384068 – fax: 039 2384330
e-mail: epidemiologia@ats-brianza.it

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

Si ringraziano la Regione Lombardia, la Direzione Strategica ATS, 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 DI POPOLAZIONE DELLA REGIONE CAMPANIA

c/o ASL NA3 Sud, piazza San Giovanni, 80031 Bruscianno (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, Valerio Ciullo, Maria Francesca Vitale.

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

UOC 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: 091-6553687-31
e-mail: registrotumoripalermo@unipa.it, francesco.vitale@unipa.it

Francesco Vitale, Rosanna Cusimano, Adele Traina, Agnese Guttadauro, Maria Antonietta Cascio, Rita Mannino, Barbara Ravazzolo, Maria Angela Brucculeri, Giuseppa Rudisi, Rosalba Amodio, Alessandro Costa, Maurizio Zarcone, Raffaella Sunseri, Giovanni Bucalo, Walter Mazzucco, Rosalba Staiti.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI PARMA

UO Oncologia, Dipartimento di medicina 1
c/o Azienda ospedaliera universitaria di Parma
Via Abbeveratoia 4, 43100 Parma
tel: +39 0521 702673/702660 – fax: +39 0521 995448
e-mail: michiara@dao.pr.it

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

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 del Laboratorio di citologia, Azienda USL Parma, la dr.ssa Dina Gnappi dell'Ufficio Mobilità Sanitaria, Azienda Unità Sanitaria Locale Parma.

REGISTRO TUMORI SUD LOMBARDIA, PAVIA

ATS Pavia
Viale Indipendenza 3, 27100 Pavia
tel: 0382 431268 – fax: 0382 432393
e-mail: lorenzia_boschetti@ats-pavia.it, registrotumori_pavia@ats-pavia.it

Lorenza Boschetti.

REGISTRO TUMORI PIACENZA

U.O.C. Epidemiologia e Comunicazione del Rischio
Dipartimento di Sanità Pubblica
Piazzale Milano 2, 29121 Piacenza
tel: +39 0523 317905 – fax: +39 0523 317943
e.borciani@ausl.pc.it, p.seghini@ausl.pc.it

Elisabetta Borciani, Pietro Seghini, Rita Prazzoli, Fabio Faccini.

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, Barbara Braghiroli, Claudio Sacchetti.

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: rromagna@irst.emr.it, fabio.falcini@auslromagna.it

Fabio Falcini, America Colamartini, Lauro Bucchi, Stefania Giorgetti, Orietta Giuliani, Monica Palumbo, Rosa Vattiato, Alessandra Ravaoli, 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 DI 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, Ornelia 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: semp@aps.sr.it

Maria Lia Contrino, Francesco Tisano, Anselmo Madeddu, Salvatore Sciacca, Ylenia Dinaro, Angela Muni, Margherita

Mizzi, Paoletta Aletta, Antonino Colanino Ziino, Francesca Bella, Luisella Rossitto.

REGISTRO TUMORI DI SONDRIO

ASL della Provincia di Sondrio
tel: +39 0342 555882 - fax: +39 0342 555859
e-mail: registro.tumori@ats-montagna.it, ac.fanetti@ats-montagna.it
sito internet: 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

Roberto Zanetti, Stefano Rosso, Silvia Patriarca, Rossana Prandi, Irene Sobrato, Franca Gilardi, Paola Busso, Lidia Sacchetto.

REGISTRO TUMORI DI TARANTO

S.C. Statistica Epidemiologia, Settore Registro Tumori
Viale Virgilio 31, 74121 Taranto
Sito: www.sanita.puglia.it/portal/page/portal/SAUSSC/Organismi%20e%20centri%20regionali/Registro%20Tumori%20Puglia
tel: 099 7786775 - fax: 099 7786819

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

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 7972508/7972512
fax: +39 055 7972588

Alessandro Barchielli, Carlotta Buzzoni, Adele Caldarella, Antonella Corbinelli, Teresa Intrieri, Gianfranco Manneschi, Libuse Nemcova, Cristina Ocello, Marco Zappa.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI TRAPANI-AGRIGENTO

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@asttrapani.it

Giuseppina Candela, Tiziana Scuderi, Giuseppe Crapanzano, Vitarosa Taranto.

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, robertovito@apss.tn.it

Silvano Piffer, Roberto Rizzello, Lucia Bombarda, Maria Gentilini, Mariangela Pedron, Elena Clivati.

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: rtupop@unipg.it
sito internet: www.unipg.it/~dipigmed/RTUP/RTUP.htm

Fabrizio Stracci, 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.

Si ringraziano 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 1, 35131 Padova
tel: +39 049 8778130 - fax: +39 049 8778147
e-mail: registro.tumori@regione.veneto.it
sito internet: www.registrotumoriveneto.it

Massimo Rugge, Maddalena Baracco, Susanna Baracco, Emanuela Bovo, Antonella Dal Cin, Anna Rita Fiore, Alessandra Greco, Stefano Guzzinati, Giancarla Martin, David Maria Micallef, Daniele Monetti, Silvia Rizzato, Alberto Rosano, Carmen Stocco, Sandro Tognazzo, Manuel Zorzi.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI VITERBO

U.O.C. PreSAL – Dipartimento di Prevenzione – ASL Viterbo
Cittadella della Salute (6° piano)
Via E. Fermi 15, 01100 Viterbo
tel: 0761/236714
e-mail: angelita.brustolin@asl.vt.it

Angelita Brustolin, Patrizia Galeotti, Giulietta Schirra, Anna Capati, Anna Nami, Marco Montanaro, Giovanna Verrico, Francesco Poleggi.

Registri specializzati

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

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

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 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: iolanda.grappasonni@unicam.it
sito internet: www.unicam.it/tumori/registroinfantili/pag_inf_adol11T.htm

Iolanda Grappasonni, Cristiana Pascucci.

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

Si ringrazia la Regione Emilia Romagna per il contributo finanziario.

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 (volontaria).

Si ringraziano: pazienti, colleghi - Pier Aldo Canessa per la convinta collaborazione - e la Regione Liguria per il contributo organizzativo.

**REGISTRO MESOTELIOMI DELLA REGIONE
EMILIA-ROMAGNA**

Centro Operativo Regionale (COR) Emilia-Romagna del
Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM)
presso AUSL di Reggio Emilia
tel: +39 0522/335415; fax: +39 0522/335460
e-mail: info.rem@ausl.re.it
Via G. Amendola 2, 42122 Reggio Emilia

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

**REGISTRO TUMORI SPECIALISTICO DEL PANCREAS
DELLA PROVINCIA DI REGGIO EMILIA**

SC di Gastroenterologia ed endoscopia digestiva
dell'ASMN-IRCCS di Reggio Emilia
Viale Risorgimento 80, 42100 Reggio Emilia
Via Amendola , 42122 Reggio Emilia
tel: 0522 295713-0522 295112
e-mail: romano.sassatelli@asmn.re.it

*Romano Sassatelli, Tiziana Cassetti, Massimo Vicentini,
Paolo Giorgi Rossi.*

16 Key-points

Incidenza

- Si stima che in Italia si verifichino, nel corso dell'anno, circa 365.000 nuove diagnosi di tumore (esclusi i carcinomi della cute), di cui oltre 189.000 (52%) fra gli uomini e oltre 176.000 (48%) 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 28 e una donna su 17 fra 0 e 49 anni, uno su 5 e una su 7 fra 50 e 69 anni e uno su 3 e 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%), il polmone (11%) e la prostata (10%).
- Esclusi i carcinomi della cute, i cinque tumori più frequentemente diagnosticati fra gli uomini sono: la prostata (19%), il polmone (15%), il colon-retto (13%), la vescica (11%) e lo stomaco (4%); e tra le donne: la mammella (30%), il colon-retto (13%), il polmone (6%), la tiroide (5%) e il corpo dell'utero (5%).

Mortalità

- I decessi dovuti a tumori maligni sono stati nel 2013 (fonte: Istat) 168.137 (94.445 fra gli uomini e 73.692 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

- La sopravvivenza a 5 anni per tutti i tumori (esclusi i carcinomi della cute) è pari al 57% per gli uomini e al 63% per le donne.
- 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 2016 vi siano circa 3.100.000 persone che vivono dopo una diagnosi di tumore (il 5% 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

- L'incidenza è in riduzione tra gli uomini e stabile tra le donne.
- La mortalità è in riduzione in entrambi i sessi.

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.

Fattori di rischio: carni rosse e lavorate

- L'International Agency for Research on Cancer di Lione (IARC, <http://www.iarc.fr>) ha definito il consumo di carni rosse come probabilmente cancerogeno per l'uomo, sulla base di evidenze definite limitate. L'associazione è stata più marcata per il tumore del colon-retto, ma evidente anche per il tumore dello stomaco e della prostata.
- Le carni lavorate sono state invece classificate come cancerogene per l'uomo.

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: cervice

- Si conferma un buon andamento complessivo dell'attività italiana di screening cervicale.
- 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 sia 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.

Questo progetto è stato realizzato
con il contributo non condizionato di



I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2016

“L'utilizzo di questo volume potrà rendere più facile ed incisiva l'azione di miglioramento del livello delle prestazioni e dei servizi.”

Beatrice Lorenzin, Ministro della Salute



Associazione Italiana di Oncologia Medica

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



Associazione Italiana
Registri Tumori
Segreteria AIRTUM
c/o Inferenze scrl
Via Ricciarelli, 29
20148 Milano
tel. +39 02 48702283
info@registri-tumori.it



Il Pensiero Scientifico Editore