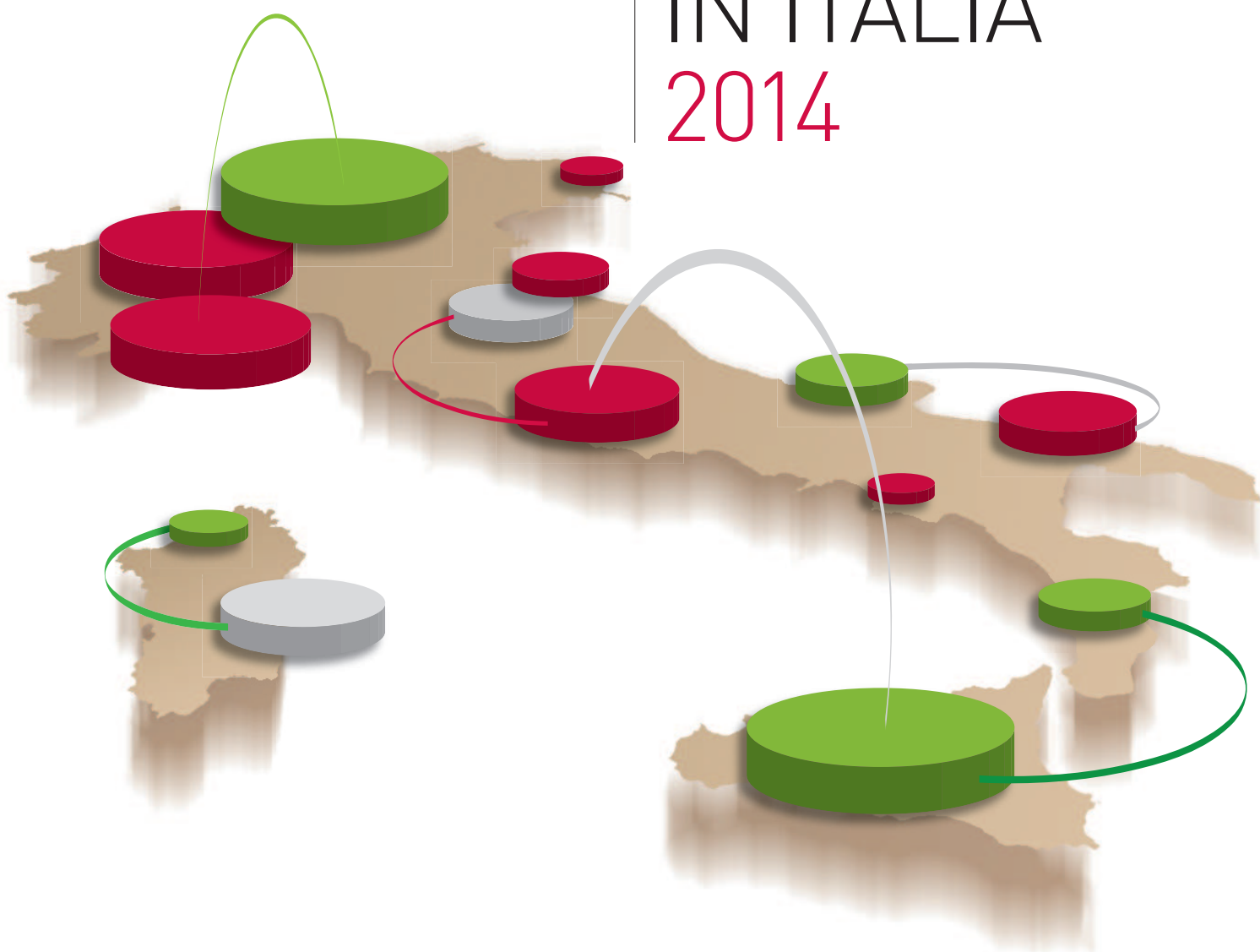


# I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2014



# I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2014



*A cura di:*

 **Intermedia** EDITORE

Via Malta 12/B – 25124 Brescia

Tel. 030.226105 – fax. 030.2420472

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

# Prefazione

Sono molto lieto di poter presentare questa nuova edizione del volume “I numeri del Cancro 2014”, frutto dell’ormai consolidata collaborazione tra AIRTUM e Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), che aggiorna e amplia i report pubblicati nei tre anni precedenti.

Nell’anno trascorso dall’uscita del precedente volume, l’Italia ha aderito al Piano d’Azione Globale contro le Malattie Croniche dell’OMS che ha tra gli obiettivi la riduzione relativa, entro il 2025, del 25% della mortalità precoce dovuta a malattie cardiovascolari, tumori, diabete o malattie respiratorie croniche.

È in corso di adozione, inoltre, il Piano Nazionale della Prevenzione 2014-2018 il cui macro obiettivo numero 1 è rappresentato dalla riduzione del carico prevenibile ed evitabile di morbosità, mortalità e disabilità delle malattie croniche non trasmissibili.

Sia il Piano d’Azione Globale OMS che il Piano Nazionale della Prevenzione hanno il pregio di fissare obiettivi di salute quantitativi e misurabili attraverso indicatori predefiniti.

È quindi importante, per il Ministero della Salute e per le Regioni, avere a disposizione un sistema di sorveglianza sulla patologia oncologica, incentrato sui Registri Tumori e con la collaborazione degli Oncologi, che da una parte produca l’evidenza scientifica necessaria a guidare le scelte di sanità pubblica e dall’altra fornisca le informazioni per valutare l’impatto sulla salute delle attività di prevenzione e cura.

È anche in via di definizione il DPCM sui registri e sorveglianze che, in attuazione delle previsioni contenute nella legge n. 221 del 17/12/2012, darà una adeguata copertura normativa ai registri tumori, stabilendo le finalità, la struttura e le regole per la raccolta, conservazione e utilizzo delle informazioni sulle patologie oncologiche.

Il volume che leggerete contiene una grande quantità di informazioni, che soddisfano tutte le necessità di conoscenza e forniscono innumerevoli spunti di riflessione, tra i quali mi piace sottolinearne un paio:

1. la probabilità teorica individuale di avere una diagnosi di un qualsiasi tumore nel corso della vita è di un uomo ogni due e una donna ogni tre;
2. l’effetto dell’invecchiamento della popolazione sui principali indicatori oncologici (incidenza, prevalenza, mortalità e sopravvivenza).

Se è vero che:

- a. diminuisce in maniera statisticamente significativa la mortalità per tumore (sia tra gli uomini che tra le donne)
- b. diminuisce l'incidenza dei tumori tra gli uomini mentre è stabile tra le donne
- c. aumenta la sopravvivenza

allora l'invecchiamento della popolazione determinerà un aumento del numero di italiani con età superiore ai 70 anni e conseguentemente la prevalenza di tumori, cioè il numero complessivo di persone viventi con diagnosi di tumore. Ciò avviene con un ritmo pari circa al 3% l'anno: si stima che se nel 2006 erano circa 2.250.000 mila gli italiani con diagnosi di tumore, quest'anno si arriverà a circa 2.900.000 mila.

Questo dato va considerato per le implicazioni in termini di organizzazione sanitaria e di assistenza.

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

**Giuseppe Ruocco**

*Direttore generale della Prevenzione  
Ministero della Salute*

Roma, giugno 2014

# Introduzione

I “numeri del cancro in Italia”, frutto dell’attiva e proficua collaborazione fra AIOM ed AIRTUM, hanno ormai superato la fase di rodaggio e con questo quarto numero si confermano uno strumento d’informazione e d’aggiornamento sull’oncologia nel nostro Paese.

I dati prodotti dai Registri Tumori si arricchiscono del commento degli Oncologi in questo nuovo volume che è nato per essere un mezzo che facilitasse la diffusione dell’informazione in campo oncologico. Questo obiettivo è stato ampiamente raggiunto, è sufficiente infatti digitarne il titolo in Internet per ottenere decine di migliaia di voci che documentano come sia stato utilizzato da Organi d’informazione, da Società e Riviste Scientifiche, da Associazioni di Volontariato, in blog ad interesse sanitario, ecc. Allo stesso modo l’utilizzo di questa fonte nei Convegni Scientifici sta diventando abituale.

Se quattro anni fa la sfida che abbiamo dovuto affrontare come Consigli direttivi prima e tavolo di lavoro AIOM-AIRTUM poi, è stata quella di creare qualcosa che non esisteva, ora che questa pubblicazione è nota ed i suoi aggiornamenti sono attesi, non è più sufficiente farla ma è necessario, ogni anno, rinnovarla ed arricchirla.

Ecco allora che in questo numero sono disponibili i nuovi dati che quantificano l’entità del ‘fenomeno cancro’ nel nostro Paese, ci sono le schede tumore-specifiche aggiornate e nuove, con le più recenti innovazioni in campo terapeutico. Abbiamo aggiunto nuovi capitoli che affrontano l’insorgenza di nuovi tumori in pazienti oncologici, la relazione fra fumo di tabacco e cancro a cinquant’anni dalla pubblicazione del primo report scientifico su questo legame, ed anche dati a livello delle singole Regioni, oltre che un rinnovato confronto fra ciò che accade nel nostro Paese con Paesi simili al nostro. Proprio quest’ultimo punto evidenzia come una caratteristica demografica dell’Italia condiziona e soprattutto condizionerà anche domani il carico assistenziale richiesto in campo oncologico: la crescente quota di anziani.

Invecchiare è un aspetto estremamente positivo che segnala il buon funzionamento del sistema socio-sanitario nel suo complesso, perché indica che vengono posticipati quei decessi che negli anni trascorsi interessavano soggetti in più giovane età. D’altra parte, essendo il cancro più frequente

nei soggetti anziani, l'incremento della loro quota nella popolazione, determina una crescita della domanda diagnostico-assistenziale ed un aumento del carico per i servizi sanitari.

Tra i tanti dati presenti in questo volume, segnaliamo come la mortalità per tumori è, nel totale e per molte sedi principali, in riduzione. Questo è il più solido degli indicatori sanitari e dimostra che il Sistema Sanitario italiano nel suo complesso preventivo-diagnostico-terapeutico è efficace: di cancro si muore meno.

Ci auguriamo che anche questo nuovo volume riceva, come i precedenti, l'apprezzamento dalle Istituzioni e che questo progetto comune AIOM-AIRTUM continui ad affrontare la sfida di riuscire a soddisfare, con questa cadenza annuale, il bisogno, necessario e legittimo, d'informazione in campo oncologico dei Cittadini, dei Decisori e dei Sanitari.

**Stefano Cascinu**

*Presidente AIOM*

**Emanuele Crocetti**

*Segretario AIRTUM*

## Consiglio direttivo nazionale AIOM

---

### Mandato 2013-2015

**Stefano Cascinu**

*Azienda Ospedaliero-Universitaria Umberto I – Lancisi - Salesi di Ancona  
(Presidente)*

**Carminé Pinto**

*Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma  
(Presidente Eletto)*

**Stefania Gori**

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

**Fabio Puglisi**

*Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine  
(Tesoriero)*

### Consiglieri:

**Giuseppe Altavilla**

*Azienda Ospedaliero-Universitaria di Messina*

**Giordano Beretta**

*Humanitas Gavazzeni di Bergamo*

**Saverio Cinieri**

*ASL di Brindisi*

**Lucia Del Mastro**

*IRCCS A.O.U. San Martino – IST di Genova*

**Massimo Di Maio**

*Istituto Nazionale Tumori Fondazione G. Pascale - IRCCS di Napoli*

**Rosa Rita Silva**

*A.V. 2 Fabriano – ASUR Marche di Fabriano (AN)*

**Pierosandro Tagliaferri**

*Università degli Studi Magna Graecia di Catanzaro – Fondazione Tommaso Campanella*

**Giuseppe Tonini**

*Università Campus Bio-Medico di Roma*



## Consiglio direttivo AIRTUM

**Emanuele Crocetti**

*Registro Tumori Toscana (Segretario)*

**Anselmo Madeddu**

*Registro Tumori di Siracusa (Vicesegretario)*

**Lucia Mangone**

*Registro Tumori di Reggiano, ASMN-IRCCS  
(Vicesegretario)*

**Stefano Guzzinati**

*Registro Tumori del Veneto (Tesoriere)*

**Susanna Busco**

*Registro Tumori della provincia di Latina*

**Vincenzo Coviello**

*Registro Tumori ASL BT*

**Luigino Dal Maso**

*Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia*

**Arturo Iannelli**

*Registro Tumori della provincia di Salerno*

**Vanna Chiarion Sileni**

*Istituto Oncologico Veneto, Padova*

**Massimo Di Maio**

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

**Massimo Federico**

*Università di Modena – Centro Oncologico Modenese*

**Maria Teresa Ionta**

*Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari*

**Domenica Lorusso**

*Istituto Nazionale Tumori di Milano*

**Sandro Pignata**

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

**Carmine Pinto**

*Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma*

**Giovanni Rosti**

*ULSS 9 di Treviso*

**Giuseppe Tonini**

*Università Campus Bio-Medico di Roma*

**Valter Torri**

*Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri” di  
Milano*

## Gruppo di lavoro AIOM-AIRTUM

### AIOM

**Stefania Gori**

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

**Giuseppe Altavilla**

*Azienda Ospedaliero-Universitaria di Messina*

**Paolo Ascierto**

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

**Giovanni Bernardo**

*Istituto Cura Città di Pavia*

**Sergio Bracarda**

*Azienda USL 8 di Arezzo*

**Stefano Cascinu**

*Azienda Ospedaliero Universitaria Umberto I –  
Lancisi-Salesi di Ancona*

### AIRTUM

**Emanuele Crocetti**

*Registro Tumori Toscana*

**Susanna Busco**

*Registro Tumori della provincia di Latina*

**Carlotta Buzzoni**

*Registro Tumori Toscana*

**Fabio Falcini**

*Registro Tumori della Romagna*

**Stefano Ferretti**

*Registro Tumori della provincia di Ferrara*

**Diego Serraino**

*Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia*

**AIRTUM Working Group**

## Indice

---

|                                                                                                        |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Prefazione                                                                                             | 3  |
| Introduzione                                                                                           | 5  |
| Consiglio direttivo nazionale AIOM                                                                     | 7  |
| Consiglio direttivo AIRTUM                                                                             | 8  |
| Gruppo di lavoro AIOM-AIRTUM                                                                           | 8  |
| <br>                                                                                                   |    |
| <b>1. Dati generali</b>                                                                                |    |
| Cos'è il cancro?                                                                                       | 11 |
| Il cancro può essere prevenuto?                                                                        |    |
| Le cause del cancro e il rischio attribuibile                                                          | 12 |
| Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?                                                              | 13 |
| Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2014?                                          | 15 |
| Quali sono i tumori più frequenti?                                                                     | 16 |
| Quanti sono i decessi per tumore in Italia?                                                            | 16 |
| Qual è l'effetto dell'età della popolazione e del suo invecchiamento sul numero di diagnosi di tumore? | 20 |
| Qual è la sopravvivenza dei pazienti con tumore?                                                       | 26 |
| Come cambia la sopravvivenza a distanza dalla diagnosi di tumore?                                      | 30 |
| <br>                                                                                                   |    |
| <b>2. Dati di prevalenza</b>                                                                           |    |
| Cos'è la prevalenza?                                                                                   | 31 |
| Quanti sono gli italiani che convivono con la diagnosi di tumore?                                      | 31 |
| L'andamento della prevalenza nel tempo: confronto 1992-2006                                            | 34 |
| La prevalenza oggi                                                                                     | 37 |
| <br>                                                                                                   |    |
| <b>3. Gli andamenti temporali</b>                                                                      |    |
| Gli andamenti temporali di incidenza e mortalità                                                       | 39 |
| <br>                                                                                                   |    |
| <b>4. Confronti geografici nazionali</b>                                                               |    |
| Incidenza                                                                                              | 61 |
| Mortalità                                                                                              | 64 |
| Sopravvivenza                                                                                          | 64 |
| Prevalenza                                                                                             | 64 |
| <br>                                                                                                   |    |
| <b>5. Confronti geografici internazionali</b>                                                          | 69 |
| <br>                                                                                                   |    |
| <b>6. Neoplasie per singole sedi</b>                                                                   |    |
| Mammella femminile                                                                                     | 77 |
| Prostata                                                                                               | 84 |

|                                                                          |            |
|--------------------------------------------------------------------------|------------|
| Polmone                                                                  | 90         |
| Colon e retto                                                            | 95         |
| Stomaco                                                                  | 101        |
| Pancreas esocrino                                                        | 105        |
| Fegato                                                                   | 108        |
| Ovaio                                                                    | 110        |
| Rene                                                                     | 117        |
| Vescica                                                                  | 123        |
| Tiroide                                                                  | 127        |
| Esofago                                                                  | 131        |
| Utero                                                                    | 137        |
| Melanoma                                                                 | 148        |
| Testicolo                                                                | 155        |
| <b>7. I tumori nei pazienti immunodepressi</b>                           | <b>161</b> |
| <b>8. L'incidenza di secondi tumori in pazienti oncologici in Italia</b> | <b>167</b> |
| <b>9. Fumo di sigarette e tumori: update</b>                             | <b>171</b> |
| <b>10. Dati regionali</b>                                                | <b>177</b> |
| <b>11 Fonti e metodologia</b>                                            |            |
| I Registri tumori di popolazione                                         | 181        |
| Note relative ai metodi impiegati                                        | 187        |
| <b>12. Key-points</b>                                                    | <b>189</b> |

# 1 Dati generali

## Cos'è il cancro?

---

Con i termini “cancro”, “neoplasia”, “tumore” o “malattie neoplastiche” (come definite nella Classificazione Internazionale delle Malattie – versione 10) ci si riferisce ad un insieme molto eterogeneo di circa 200 malattie caratterizzate da una crescita cellulare svincolata dai normali meccanismi di controllo dell'organismo.

I numerosi modelli sviluppati per spiegare la crescita incontrollata delle cellule neoplastiche concordano sul fatto che il processo di trasformazione di una cellula normale in cellula neoplastica avviene attraverso varie tappe con progressivo accumulo di anomalie genetiche, funzionali e morfologiche. È un processo lento e progressivo che, nella maggioranza dei casi, è contrastato con successo dai meccanismi di riparazione dell'organismo e dal sistema immunitario. Quando questi meccanismi di controllo falliscono, la carcinogenesi prosegue nelle sue tappe, e alla fase iniziale del processo carcinogenetico segue una fase di progressione, in cui le cellule anomale sono in grado di moltiplicarsi e di allontanarsi ulteriormente, dal punto di vista della differenziazione e funzione, dalle cellule originarie. Possono così generarsi masse e aggregati cellulari in grado di interferire con l'organo e l'apparato in cui risiedono, eventualmente anche migrando verso organi a distanza (disseminazione, metastasi) fino a minacciare la vita dell'intero organismo.

Tanto maggiori saranno le anomalie genetiche accumulate, tanto più la cellula neoplastica si discosterà dall'originaria e la neoplasia maligna sarà indifferenziata e priva di controllo proliferativo ed invasivo a scapito dei tessuti dell'organismo.

Quando una neoplasia non possiede la capacità di invadere i tessuti circostanti e le cellule neoplastiche non acquisiscono la capacità di lasciare l'organo di origine si definisce benigna. Molto spesso il termine “benigno” viene attribuito all'incapacità di metastatizzare ma è necessario tener conto della sede dove la neoplasia insorge e della possibilità per alcune neoplasie di ripresentarsi nella stessa sede.

È ben noto ormai che le malattie neoplastiche abbiano, tra le loro cause, una combinazione di diversi fattori **interni ed esterni**. I fattori interni sono propri delle cellule dell'organismo (e in alcuni casi trasmissibili alla progenie)

quali mutazioni genetiche, ormoni, funzionalità dell'apparato immunitario e, generalmente, non sono modificabili. Al contrario, i fattori **esterni**, legati sia all'ambiente di vita e di lavoro (es.: agenti infettivi, prodotti chimici, radiazioni ionizzanti e non ionizzanti, ecc.) e allo stile di vita delle persone (ad esempio: alimentazione, livello di attività fisica, fumo) possono essere modificati attraverso specifici interventi di prevenzione la cui efficacia è ampiamente dimostrata.

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

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

## Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?

La frequenza dei tumori si può esprimere anche come probabilità teorica individuale di avere una diagnosi oncologica nel corso della vita (per convenzione, le statistiche relative alla “vita” sono riferite all’intervallo di tempo che va dalla nascita agli 84 anni). Questa misura si chiama “*rischio cumulativo*”.

È una misura ipotetica che esprime il numero di persone che probabilisticamente sarebbe necessario seguire nel corso della loro vita, in assenza di decessi, perché una di queste abbia una diagnosi di tumore. Nella tabella 2 il rischio cumulativo è espresso per tutti i tumori nel loro complesso e per le principali sedi tumorali. Considerando il rischio cumulativo di avere una diagnosi di qualunque tumore, questa probabilità riguarda un uomo ogni due e una donna ogni tre nel corso della loro vita.

La tabella 2 mostra quale sia l’incidenza cumulativa per sesso e per tipologia di tumore. Si vede come ogni 8 donne una ha la probabilità di ammalarsi di un tumore alla mammella, così come un uomo ogni 9 e una donna ogni 37 per il tumore al polmone, 1 uomo ogni 8 per il tumore della prostata, un uomo ogni 11 e una donna ogni 18 per il tumore del colon-retto.

Per quanto riguarda i tumori rari, è necessario seguire una popolazione molto numerosa per osservare almeno un caso: ad esempio per osservare un caso di sarcoma di Kaposi bisogna seguire il percorso di vita di circa 487 uomini e 1667 donne.

|                                                | ♂             | ♀            |
|------------------------------------------------|---------------|--------------|
| <b>Sede</b>                                    | <b>Uomini</b> | <b>Donne</b> |
| Vie aerodigestive superiori                    | 39            | 188          |
| Esofago                                        | 175           | 665          |
| Stomaco                                        | 29            | 61           |
| Colon-retto                                    | 11            | 18           |
| Colon                                          | 15            | 24           |
| Retto                                          | 34            | 62           |
| Fegato                                         | 33            | 89           |
| Colecisti e vie biliari                        | 137           | 149          |
| Pancreas                                       | 49            | 63           |
| Polmone                                        | 9             | 37           |
| Osso                                           | 855           | 1243         |
| Cute (melanomi)                                | 69            | 86           |
| Cute (non melanomi)                            | 8             | 14           |
| Mesotelioma                                    | 239           | 764          |
| S. di Kaposi                                   | 487           | 1667         |
| Tessuti molli                                  | 297           | 428          |
| Mammella                                       | 592           | 8            |
| Utero cervice                                  |               | 163          |
| Utero corpo                                    |               | 47           |
| Ovaio                                          |               | 74           |
| Prostata                                       | 8             |              |
| Testicolo                                      | 200           |              |
| Rene, vie urinarie*                            | 38            | 88           |
| Parenchima renale                              | 46            | 101          |
| Pelvi renale e vie urinarie                    | 219           | 658          |
| Vescica**                                      | 14            | 79           |
| Sistema nervoso centrale                       | 95            | 135          |
| Tiroide                                        | 142           | 50           |
| Linfoma di Hodgkin                             | 294           | 347          |
| Linfoma non-Hodgkin                            | 44            | 61           |
| Mieloma                                        | 103           | 146          |
| Leucemie                                       | 59            | 101          |
| Qualsiasi tumore, esclusi carcinomi della cute | 2             | 3            |

**TABELLA 2.** Numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita (da 0 a 84 anni) per trovarne uno che sviluppi un tumore, per sesso e tipo tumorale. Pool Airtum 2007-2010.

\*comprende rene, pelvi e uretere. \*\*comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.



| Sede                                         | Uomini  | Donne   |
|----------------------------------------------|---------|---------|
| Vie aerodigestive superiori                  | 7.200   | 2.100   |
| Esophago                                     | 1.400   | 600     |
| Stomaco                                      | 8.600   | 5.800   |
| Colon-retto                                  | 29.100  | 22.700  |
| Colon                                        | 19.900  | 16.400  |
| Retto                                        | 9.200   | 6.300   |
| Fegato                                       | 8.600   | 3.800   |
| Colecisti e vie biliari                      | 2.100   | 2.500   |
| Pancreas                                     | 6.000   | 6.700   |
| Polmone                                      | 29.500  | 11.400  |
| Osso                                         | 400     | 300     |
| Cute (melanomi)                              | 5.600   | 5.200   |
| Cute (non melanomi)                          | 42.600  | 30.300  |
| Mesotelioma                                  | 1.300   | 500     |
| S. di Kaposi                                 | 600     | 300     |
| Tessuti molli                                | 1.000   | 900     |
| Mammella                                     |         | 48.200  |
| Utero cervice                                |         | 2.200   |
| Utero corpo                                  |         | 8.300   |
| Ovaio                                        |         | 4.900   |
| Prostata                                     | 36.300  |         |
| Testicolo                                    | 2.200   |         |
| Rene, vie urinarie*                          | 8.300   | 4.300   |
| Parenchima                                   | 7.000   | 3.700   |
| Pelvi e vie urinarie                         | 1.300   | 600     |
| Vescica**                                    | 20.900  | 4.900   |
| Sistema nervoso centrale                     | 3.200   | 2.600   |
| Tiroide                                      | 4.100   | 12.200  |
| Linfoma di Hodgkin                           | 1.300   | 1.000   |
| Linfoma non-Hodgkin                          | 6.900   | 5.900   |
| Mieloma                                      | 2.700   | 2.500   |
| Leucemie                                     | 4.400   | 3.500   |
| Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute | 196.100 | 169.400 |

### TABELLA 3.

Numero di nuovi casi tumorali, totale e per alcune delle principali sedi, stimati per il 2014 (Popolazione italiana residente da previsioni ISTAT – [www.demo.istat.it](http://www.demo.istat.it)).

\*comprende rene, pelvi e uretere.

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

## Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2014?

Si stima che nel 2014, in Italia, verranno diagnosticati quasi 366.000 nuovi casi di tumore maligno (approssimativamente 1000 al giorno), di cui circa 196.000 (54%) negli uomini e circa 169.000 (46%) nelle donne, oltre ai carcinomi della cute che per le loro peculiarità biologiche e cliniche e per la difficoltà



di stimarne esattamente il numero (orientativamente circa 70.000 casi, 40.000 nei maschi e 30.000 nelle femmine) vengono conteggiati separatamente. La frequenza con cui vengono diagnosticati i tumori (escludendo i carcinomi della cute) è in media di circa 7 nuovi casi ogni 1000 uomini ogni anno, un po' più di 5 casi ogni 1000 donne, quindi nel complesso circa 6 casi ogni 1000 persone.

## Quali sono i tumori più frequenti?

Escludendo i carcinomi della cute, il tumore più frequente, nel totale di uomini e donne, risulta essere quello del colon-retto (14% del totale), seguito dal tumore della mammella (13%), di cui il 98% nelle donne; seguono il tumore della prostata (11%), il tumore del polmone (11%) ed i tumori della vescica (7%), tabella 4.

Dividendo i dati per sesso, tabella 4, tra gli uomini prevale il tumore della prostata che rappresenta il 20% di tutti i tumori diagnosticati; seguono il tumore del polmone (15%, con tendenza alla riduzione nel tempo), il tumore del colon-retto (14%), il tumore della vescica (10%) e il tumore dello stomaco (5%). Tra le donne, il tumore della mammella è il più frequente, rappresentando il 29% di tutti i tumori, seguito dai tumori del colon-retto (13%), del polmone (6%), della tiroide (5%) e del corpo dell'utero (5%).

|       |  |  |                      |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|
|       | Maschi                                                                            | Femmine                                                                           | Tutta la popolazione |
| Rango |                                                                                   |                                                                                   |                      |
| 1°    | Prostata [20%]                                                                    | Mammella [29%]                                                                    | Colon-retto [14%]    |
| 2°    | Polmone [15%]                                                                     | Colon-retto [13%]                                                                 | Mammella [13%]       |
| 3°    | Colon-retto [14%]                                                                 | Polmone [6%]                                                                      | Prostata [11%]       |
| 4°    | Vescica* [10%]                                                                    | Tiroide [5%]                                                                      | Polmone [11%]        |
| 5°    | Stomaco [5%]                                                                      | Utero corpo [5%]                                                                  | Vescica [7%]         |

**TABELLA 4.** Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Pool Airtum 2007-2010.

\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

## Quanti sono i decessi per tumore in Italia?

I dati dell'Istituto nazionale di statistica (ISTAT) indicano per il 2011 (ultimo anno al momento disponibile) in circa 175.000 i decessi attribuibili a tumore – tra gli oltre 580.000 decessi verificatisi in quell'anno. I tumori sono la seconda causa di morte (30% di tutti i decessi), dopo le malattie cardio-circolatorie (38%). Il peso dei tumori è più rilevante tra gli uomini, dove causano un numero leggermente superiore a quello dei decessi delle malattie cardio-circolatorie (35%) che tra le donne (26% dei decessi). Nella tabella 5 sono riportati i numeri di decessi registrati dall'ISTAT nel 2011.



| Cause di morte                                     | Uomini | Donne  | Totale  |
|----------------------------------------------------|--------|--------|---------|
| Tumore                                             | 98.700 | 76.663 | 175.363 |
| Tumori maligni                                     | 94.367 | 72.936 | 167.303 |
| Tumori delle labbra, cavità orale e faringe        | 1.955  | 884    | 2.839   |
| Tumori dell'esofago                                | 1.362  | 439    | 1.801   |
| Tumori dello stomaco                               | 5.753  | 4.204  | 9.957   |
| Tumori del colon-retto e dell'ano                  | 10.248 | 8.829  | 19.077  |
| Tumori del fegato e dei dotti biliari intraepatici | 6.500  | 3.516  | 10.016  |
| Tumori del pancreas                                | 5.254  | 5.534  | 10.788  |
| Tumori della laringe                               | 1.437  | 183    | 1.620   |
| Tumori della trachea/bronchi/polm.                 | 25.153 | 8.553  | 33.706  |
| Melanomi della cute                                | 1.054  | 753    | 1.807   |
| Tumori del seno                                    | 117    | 11.959 | 12.076  |
| Tumori dell'utero                                  |        | 30.300 | 2.904   |
| Tumori dell'ovaio                                  |        | 2.904  | 3.209   |
| Tumori della prostata                              | 7.520  | 3.209  | 7.520   |
| Tumori del rene                                    | 2.090  |        | 3.261   |
| Tumori della vescica                               | 6.093  | 1.171  | 8.927   |
| Tumori dell'encefalo e altro SNC                   | 2.044  | 2.834  | 3.725   |
| Tumori della tiroide                               | 218    | 326    | 544     |
| Linfomi                                            | 2.618  | 2.366  | 4.984   |
| Leucemie                                           | 3.254  | 2.691  | 5.945   |

**TABELLA 5.** Numero di decessi per causa e per sesso osservati in Italia durante l'anno 2011. ISTAT 2011.

I decessi causati da tumore sono stati circa 99.000 fra gli uomini e 77.000 fra le donne.

La frequenza dei decessi causati dai tumori nelle aree italiane coperte da Registri Tumori è, in media, ogni anno, di circa 3,5 decessi ogni 1000 uomini e di circa 2,6 decessi ogni 1000 donne. In totale, quindi, circa 3 decessi ogni 1000 persone. Pertanto si può affermare che mediamente ogni giorno oltre 470 persone muoiono in Italia a causa di un tumore.

Nella tabella 6 sono indicati i tumori più importanti come causa di morte osservati in Italia nelle sole aree coperte dai Registri Tumori. Il tumore del polmone tra gli uomini (27% di tutti i decessi oncologici) e quello della mammella tra le donne (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 del polmone tra le donne (11%) rappresentano i big killer.



| Rango | Maschi            | Femmine           | Tutta la popolazione |
|-------|-------------------|-------------------|----------------------|
| 1°    | Polmone (27%)     | Mammella (17%)    | Polmone (20%)        |
| 2°    | Colon-retto (10%) | Colon-retto (12%) | Colon-retto (11%)    |
| 3°    | Prostata (8%)     | Polmone (11%)     | Mammella (7%)        |
| 4°    | Fegato (7%)       | Pancreas (7%)     | Stomaco (6%)         |
| 5°    | Stomaco (7%)      | Stomaco (6%)      | Pancreas (6%)        |

**TABELLA 6.** Prime cinque cause di morte tumorali più frequenti e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool Airtum 2007-2010.

Tra gli uomini, il carcinoma del polmone risulta la prima causa di morte oncologica in tutte le fasce di età (tabella 7), rappresentando il 15% dei decessi tra i giovani (0-49 anni), il 31% tra gli adulti (50-69 anni) e il 27% tra gli ultra-settantenni. Tra le donne, il tumore della mammella si colloca al primo posto in tutte le fasce di età: rappresenta il 29% dei decessi tra le giovani, il 23% tra le adulte e infine il 16% tra le donne in età superiore a 70 anni.



| Rango | Maschi                       |                   |                   | Femmine                     |                   |                   |
|-------|------------------------------|-------------------|-------------------|-----------------------------|-------------------|-------------------|
|       | anni 0-49                    | anni 50-69        | anni 70+          | anni 0-49                   | anni 50-69        | anni 70+          |
| 1°    | Polmone (15%)                | Polmone (31%)     | Polmone (27%)     | Mammella (29%)              | Mammella (23%)    | Mammella (16%)    |
| 2°    | Sist. nervoso centrale (10%) | Colon-retto (10%) | Colon-retto (10%) | Polmone (10%)               | Polmone (14%)     | Colon-retto (12%) |
| 3°    | Colon-retto (8%)             | Fegato (8%)       | Prostata (8%)     | Colon-retto (7%)            | Colon retto (10%) | Polmone (11%)     |
| 4°    | Stomaco (7%)                 | Pancreas (7%)     | Fegato (7%)       | Ovaio (6%)                  | Pancreas (7%)     | Pancreas (8%)     |
| 5°    | Fegato (7%)                  | Stomaco (6%)      | Stomaco (7%)      | Sist. nervoso centrale (6%) | Ovaio (7%)        | Stomaco (6%)      |

**TABELLA 7.** Primi cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. Pool Airtum 2007-2010.

Come per l'incidenza, anche per la mortalità è possibile calcolare il rischio teorico di morire per tumore nel corso della vita (dalla nascita agli 84 anni). Questo rischio per il complesso dei tumori è tale da interessare un uomo ogni 3 e una donna ogni 6 (tabella 8). Queste notevoli differenze fra i sessi sono dovute alla diversa frequenza negli uomini e nelle donne di tipologie tumorali a diversa prognosi. Infatti, il rischio di morte è fortemente influenzato dalla prognosi oltre che dalla frequenza del tipo di tumore, quindi, il numero di persone che

è necessario osservare nel corso della vita per trovarne una che muoia a causa di quel determinato tipo di tumore varia in relazione a questi due parametri.



| Sede                                         | Maschi | Femmine |
|----------------------------------------------|--------|---------|
| Vie aerodigestive superiori                  | 81     | 486     |
| Esofago                                      | 194    | 817     |
| Stomaco                                      | 43     | 91      |
| Colon-retto                                  | 27     | 48      |
| Colon                                        | 36     | 62      |
| Retto                                        | 112    | 213     |
| Fegato                                       | 38     | 96      |
| Colecisti e vie biliari                      | 177    | 193     |
| Pancreas                                     | 53     | 70      |
| Polmone                                      | 10     | 47      |
| Osso                                         | 1059   | 1819    |
| Cute (melanomi)                              | 317    | 532     |
| Cute (non melanomi)                          |        |         |
| Mesotelioma                                  | 102    | 192     |
| S. di Kaposi                                 | 134    | 257     |
| Tessuti molli                                | 702    | 948     |
| Mammella                                     | 1770   | 32      |
| Utero cervice                                |        | 1011    |
| Utero corpo                                  |        | 488     |
| Utero totale                                 |        | 142     |
| Ovaio                                        |        | 105     |
| Prostata                                     | 39     |         |
| Testicolo                                    | 4652   |         |
| Rene, vie urinarie                           | 106    | 290     |
| Parenchima                                   |        |         |
| Pelvi e vie urinarie                         |        |         |
| Vescica                                      | 55     | 356     |
| Sistema nervoso centrale                     | 130    | 194     |
| Tiroide                                      | 1130   | 1001    |
| Linfoma di Hodgkin                           | 1299   | 2021    |
| Linfoma non-Hodgkin                          | 104    | 164     |
| Mieloma                                      | 177    | 244     |
| Leucemie                                     | 81     | 150     |
| Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute | 3      | 6       |

**TABELLA 8.**  
Numero di persone che è necessario seguire nel corso della vita (da 0 a 84 anni) per trovarne una che muoia a causa di un tumore, per sesso e tipo tumorale. Pool Airtum 2007-2010.

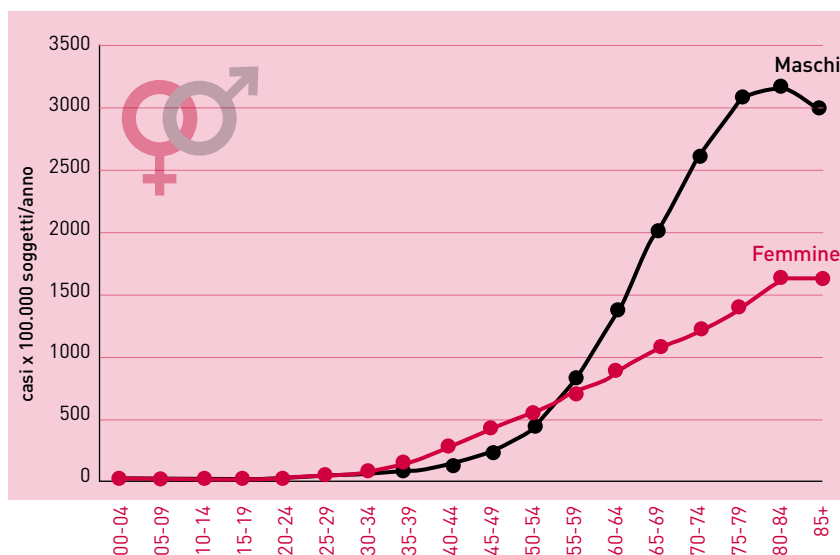
## Qual è l'effetto dell'età della popolazione e del suo invecchiamento sul numero di diagnosi di tumore?

L'età è un fattore di estrema rilevanza nello sviluppo del cancro; l'incidenza dei tumori aumenta drammaticamente con l'età. Questa relazione è legata, da un lato, all'accumularsi con l'invecchiamento, degli effetti dei cancerogeni e, dall'altro, alla progressiva minore efficacia dei meccanismi di riparazione cellulare.

Dalla figura 1, che presenta la frequenza dei tumori nelle diverse classi d'età, è subito evidente come questa cresca notevolmente nelle età adulte e soprattutto avanzate. Le curve nei due sessi, sebbene entrambe riproducano un incremento consistente con l'età, appaiono diversificarsi per una crescita maggiore negli uomini. Questo è dovuto all'effetto del tumore della mammella che, per la sua frequenza, condiziona anche la media dei tumori femminili determinando livelli più alti rispetto agli uomini tra i 40 e i 50 anni e una crescita meno spiccata nelle età più avanzate. Nel complesso, nelle prime decadi della vita la frequenza dei tumori è dell'ordine, al massimo, di qualche decina di casi ogni 100.000 persone; dopo i 35 anni si supera il centinaio di casi, mentre dopo i 60 anni si cambia ancora ordine di grandezza superando il migliaio di casi ogni 100.000 persone, ovvero raggiungendo una frequenza di 1,5-3 casi ogni 100 persone ogni anno.

Si comprende, quindi, come le caratteristiche demografiche di una popolazione possano influenzare il numero di tumori che in questa popolazione vengono diagnosticati. In virtù di un costante invecchiamento della popolazione italiana, anche se l'incidenza si mantenesse costante, il numero di diagnosi tumorali è inevitabilmente destinato ad aumentare nel corso del tempo solo per motivi demografici.

**FIGURA 1.**  
AIRTUM 2007-2010.  
Tassi età-specifici  
(x 100.000) per  
sesso. Tutti i tumori  
esclusi carcinomi  
della cute.



Nella fascia d'età infantile (0-14 anni) si trova una quota molto limitata del totale dei tumori (nel periodo 2007-2010 meno dello 0,5% del totale dei tumori sono stati diagnosticati in età infantile).

Fatte queste premesse, va sottolineato che l'invecchiamento della popolazione italiana è un fenomeno dovuto in parte alla riduzione delle nascite e per la gran parte alla posticipazione dell'età al decesso. Tale riduzione della mortalità è stata osservata sia nelle età infantili che in quelle successive, con conseguente complessivo allungamento della vita media – incremento rilevante e continuo nel tempo, segno molto positivo della complessiva efficacia del sistema socio-sanitario italiano.

Nella tabella 9 sono riportati i dati ISTAT relativi all'attesa di vita alla nascita per gli uomini e le donne italiane dal 1975 al 2012 con indicato l'incremento medio annuo in termini di mesi da un periodo al periodo precedente. Attualmente l'aspettativa di anni di vita alla nascita è di 84,6 anni per le bambine e 79,6 per i bambini.

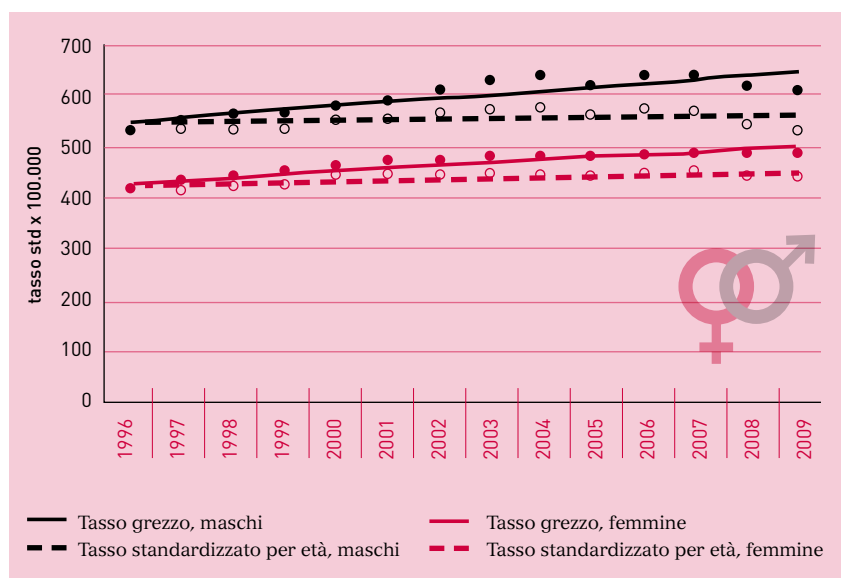
Nei 37 anni analizzati, la speranza di vita si è allungata di oltre 20 anni in entrambi i sessi (25,2 anni fra le donne e 21,5 per gli uomini). Questo parametro è ancora più elevato per le donne, anche se il differenziale fra i due sessi si sta riducendo: era, infatti, di 6,4 anni nel 1975 ed attualmente è di 5 anni.

L'aumento della speranza di vita è legato alla posticipazione del momento della morte per la prevenzione di alcune cause di decesso in età più giovani. 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 come i tumori che hanno il loro picco proprio nell'età adulta-avanzata.

|      | ♂      |              | ♀       |              |
|------|--------|--------------|---------|--------------|
|      | Maschi |              | Femmine |              |
|      |        | Δ* (in mesi) |         | 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          | 83.7    | 3.4          |
| 2010 | 79.4   | 3.1          | 84.5    | 1.9          |
| 2012 | 79.6   | 1.2 [3*]     | 84.6    | 0.6 [1.5*]   |

Δ\*= differenza media annua in mesi rispetto al periodo precedente. \* riferita ad un periodo di 5 anni

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



**FIGURA 2.** Airtum 1996-2009 trend di incidenza per tutti i tumori (esclusi carcinomi della cute) tassi grezzi e standardizzati (popolazione Airtum 1996), uomini e donne.

Come accennato, per effetto dell'invecchiamento, anche se l'incidenza rimanesse quella attuale, il carico complessivo delle nuove diagnosi tumorali, e quindi il carico diagnostico-terapeutico prima e di follow-up poi per il sistema sanitario, crescerebbe nel tempo. Per evidenziare il ruolo dell'invecchiamento, nella figura 2, l'incidenza del complesso dei tumori dal 1996 al 2009 è presentata per uomini e donne in due modi. Il primo considerando il cambiamento occorso nell'intervallo di tempo nella struttura per età della popolazione (tassi grezzi) e il secondo considerando che la popolazione sia rimasta con la stessa struttura per età che aveva nel 1996 (tassi aggiustati per età, standard popolazione-1996). 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 ad un consistente incremento nel numero delle diagnosi nel 2009.

Tra gli uomini, durante il periodo considerato (14 anni) si è osservato un aumento del 14% del numero delle nuove diagnosi oncologiche, questo aumento è nella sua totalità dovuto all'invecchiamento della popolazione; tra le donne si è osservato un incremento di quasi il 20%, di cui tre quarti ascrivibili all'invecchiamento della popolazione.

L'effetto dell'invecchiamento nel corso del tempo fa sentire i suoi effetti soprattutto per quei tumori con picchi di incidenza nelle età più avanzate (ad esempio quello dello stomaco). Per altri tumori, ad elevata frequenza anche in età giovanili (ad esempio il tumore della tiroide), l'invecchiamento della popolazione avrebbe invece l'effetto di ridurre il numero dei casi, per contrazione della quota della popolazione a più alto rischio.

L'aspetto relativo al peso di soggetti di età avanzata nella popolazione è evidenziato anche dalla tabella 10 che mostra quale sia la speranza di vita a diverse età: 65, 70, 75 e 80 anni, sia per gli uomini che per le donne. Queste speranze sono maggiori rispetto a quelle alla nascita perché sono relative a soggetti selezionati per il fatto di essere già sopravvissuti fino al compimento delle età indicate.

Si vede come la speranza di vivere ancora sia aumentata nel 2012 rispetto a dieci anni prima, in modo consistente e particolarmente fra gli uomini, e come, anche per gli ottantenni, ci sia una prospettiva di vita di molti anni.

|         | Maschi |      | Femmine |      |
|---------|--------|------|---------|------|
|         | 2002   | 2012 | 2002    | 2012 |
| 65 anni | 16.9   | 18.3 | 20.8    | 21.8 |
| 70 anni | 13.3   | 14.5 | 16.6    | 17.5 |
| 75 anni | 10.2   | 11.0 | 12.7    | 13.5 |
| 80 anni | 7.5    | 8.0  | 9.3     | 9.8  |

**TABELLA 10.** Speranza di vita a diverse età, per uomini e donne, nel 2002 e 2012 (www.demo.istat.it).

Nelle diverse età non cambia solo la frequenza totale dei tumori ma anche la loro tipologia.

Nella tabella 11 sono presentati i cinque tumori più frequenti, per uomini e donne, nelle tre fasce d'età 0-49, 50-69, 70+ anni.

|       | Maschi - Età                 |                                        |                      | Femmine - Età              |                      |                      |
|-------|------------------------------|----------------------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------|----------------------|
| Rango | 0-49                         | 50-69                                  | 70+                  | 0-49                       | 50-69                | 70+                  |
| 1°    | Testicolo<br>[12%]           | Prostata<br>[23%]                      | Prostata<br>[20%]    | Mammella<br>[41%]          | Mammella<br>[35%]    | Mammella<br>[21%]    |
| 2°    | Cute<br>(melanomi)<br>[9%]   | Polmone [15%]                          | Polmone<br>[17%]     | Tiroide<br>[14%]           | Colon-retto<br>[12%] | Colon-retto<br>[17%] |
| 3°    | Linfoma non-<br>Hodgkin [8%] | Colon-retto<br>[14%]                   | Colon-retto<br>[14%] | Cute<br>(melanomi)<br>[7%] | Utero corpo<br>[7%]  | Polmone<br>[7%]      |
| 4°    | Colon-retto<br>[8%]          | Vescica*<br>[10%]                      | Vescica*<br>[12%]    | Colon-retto<br>[5%]        | Polmone<br>[6%]      | Stomaco<br>[6%]      |
| 5°    | Tiroide<br>[7%]              | Vie<br>aerodigestive<br>superiori [5%] | Stomaco<br>[6%]      | Utero cervice<br>[4%]      | Tiroide<br>[5%]      | Pancreas<br>[6%]     |

**TABELLA 11.** Primi cinque tumori in termini di frequenza e proporzione sul totale dei tumori incidenti (esclusi i carcinomi della cute) per sesso e fascia di età. Pool Airtum 2007-2010.

\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.





| Sede                                         | Maschi - Età |       |       | Femmine - Età |       |       |
|----------------------------------------------|--------------|-------|-------|---------------|-------|-------|
|                                              | 0-49         | 50-69 | 70-84 | 0-49          | 50-69 | 70-84 |
| Vie aerodigestive superiori                  | 596          | 84    | 82    | 1653          | 423   | 422   |
| Esofago                                      | 5556         | 447   | 302   | 14286         | 2021  | 1064  |
| Stomaco                                      | 976          | 109   | 42    | 1150          | 241   | 86    |
| Colon-retto                                  | 379          | 30    | 16    | 370           | 50    | 29    |
| Colon                                        | 629          | 45    | 23    | 572           | 71    | 39    |
| Retto                                        | 953          | 94    | 55    | 1048          | 164   | 111   |
| Fegato                                       | 878          | 99    | 51    | 4445          | 396   | 117   |
| Colecisti e vie biliari                      | 5556         | 553   | 188   | 6897          | 520   | 215   |
| Pancreas                                     | 1681         | 155   | 75    | 2470          | 230   | 89    |
| Polmone                                      | 592          | 30    | 14    | 755           | 97    | 63    |
| Osso                                         | 1961         | 4001  | 2440  | 3126          | 4001  | 4256  |
| Cute (melanomi)                              | 327          | 187   | 165   | 241           | 250   | 279   |
| Cute (non melanomi)                          | 168          | 28    | 11    | 138           | 44    | 23    |
| Mesotelioma                                  | 14286        | 676   | 379   | 33334         | 2223  | 1205  |
| S. di Kaposi                                 | 3847         | 1942  | 782   | 50001         | 9091  | 2128  |
| Tessuti molli                                | 1601         | 1037  | 562   | 1905          | 1361  | 926   |
| Mammella                                     |              |       |       | 43            | 18    | 22    |
| Utero cervice                                |              |       |       | 493           | 443   | 540   |
| Utero corpo                                  |              |       |       | 710           | 88    | 113   |
| Ovaio                                        |              |       |       | 503           | 178   | 171   |
| Prostata                                     | 1601         | 19    | 12    |               |       |       |
| Testicolo                                    | 231          | 2128  | 4546  |               |       |       |
| Rene, vie urinarie                           | 572          | 100   | 69    | 1082          | 256   | 152   |
| Parenchima                                   | 603          | 115   | 88    | 1143          | 283   | 183   |
| Pelvi e vie urinarie                         | 10527        | 788   | 312   | 20001         | 2740  | 905   |
| Vescica                                      | 559          | 45    | 20    | 1653          | 239   | 127   |
| Sistema nervoso centrale                     | 594          | 259   | 201   | 767           | 379   | 289   |
| Tiroide                                      | 392          | 339   | 635   | 115           | 121   | 329   |
| Linfoma di Hodgkin                           | 502          | 1316  | 1527  | 509           | 2151  | 2198  |
| Linfomi non-Hodgkin                          | 326          | 131   | 83    | 485           | 181   | 111   |
| Mieloma                                      | 2667         | 324   | 160   | 3704          | 461   | 226   |
| Leucemie                                     | 422          | 218   | 101   | 527           | 370   | 187   |
| Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute | 28           | 5     | 3     | 17            | 7     | 5     |

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

Nella classe d'età adulta (50-69 anni), sono diagnosticati quasi il 39% del totale dei tumori e tra questi i più frequenti sono, tra gli uomini, il tumore della prostata (23%), del polmone (15%), del colon-retto (14%), della vescica (10%) e delle vie aerodigestive superiori (cavità orale, laringe e faringe) (5%). Tra le donne di età 50-69 anni, i tumori più frequenti sono quello della mammella (35%), seguito dal tumore del colon-retto (12%), del corpo dell'utero (7%), del polmone (6%) e della tiroide (5%).

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

Nella tabella 12 sono riportate alcune informazioni relative al rischio individuale di sviluppare un tumore nelle varie fasi della vita, il rischio cumulativo è calcolato in questo caso non per la durata della vita ma per tre fasce d'età (da 0 a 49 anni, da 50 a 69 anni e da 70 a 84 anni).

Un uomo ogni 28 svilupperà un tumore prima dei 50 anni, così come una donna ogni 17. Le differenze di genere sono legate alla maggiore frequenza della patologia oncologica tra le donne nell'età giovanile e adulta (figura 1). Il tumore più frequente tra le donne, quello della mammella, è rilevante anche nelle fasce di età giovanili: una donna ogni 43 svilupperà un tumore al seno prima dei 50 anni di età. Il tumore che nel complesso è il più frequente tra gli uomini, quello della prostata, è raramente diagnosticato in età giovanile (un caso atteso ogni 1.600 uomini).

Fra i 50 ed i 69 anni, un uomo ogni 5 e una donna ogni 7 hanno la probabilità di avere una diagnosi oncologica. Il tumore della mammella (1 caso ogni 18 donne) e quello della prostata (1 ogni 19 uomini) sono quelli più frequenti.

Tra i 70 e gli 84 anni la frequenza aumenta ancora di più riguardando nel complesso un uomo ogni tre e una donna ogni cinque, con prostata e mammella come tumori più frequenti (esclusi gli epitelomi cutanei).

## Qual è la sopravvivenza dei pazienti con tumore?

La sopravvivenza dopo la diagnosi di tumore è uno dei principali indicatori che permette di valutare l'efficacia del sistema sanitario nei confronti della patologia tumorale. La sopravvivenza è fortemente influenzata da due strumenti: la prevenzione secondaria e la terapia. Nel primo caso, attraverso una diagnosi precoce, si ha una maggiore probabilità di essere efficacemente curati, con un beneficio in termini di riduzione di mortalità specifica. La riduzione della mortalità specifica è l'obiettivo principale dei programmi di screening organizzati per il tumore della mammella, del colon-retto e della cervice uterina, e nei due ultimi casi, il riscontro di lesioni precancerose determina anche una riduzione di incidenza delle forme invasive. Una parte rilevante nell'incremento della sopravvivenza è imputabile agli sviluppi della terapia oncologica, particolarmente evidente in alcuni tipi di tumori, per i quali i progressi terapeutici (ad esempio la recente introduzione di farmaci a bersaglio molecolare) hanno migliorato la prognosi.

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

Nelle tabelle 13a-b sono presentati dati di sopravvivenza relativa, ovvero aggiustata per l'attesa di vita età- e sesso-specifica nella popolazione generale, dopo 5 anni dalla diagnosi, per i casi di tumore diagnosticati in trienni successivi, dal 1990-1992 al 2005-2007. La sopravvivenza a 5 anni è aumentata notevolmente rispetto a quella dei casi diagnosticati nei quinquenni precedenti sia per gli uomini (57% nel 2004-2007 contro il 39% del 1990-1992) che per le donne (rispettivamente 63% vs 53%). Su questo risultato positivo complessivo ha influito il miglioramento della sopravvivenza per alcune delle sedi tumorali più frequenti: colon-retto (attualmente 64% per gli uomini e 63% per le donne), mammella femminile (87%), prostata (91%). Per alcuni tumori a cattiva prognosi, la sopravvivenza non è migliorata molto negli anni recenti, è il caso ad esempio del tumore del polmone (14% per gli uomini e 18% per le donne) e del pancreas (7% e 9%).

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

| Sede                                         | 1990-1992 | 1993-1995 | 1996-1998 | 1999-2001 | 2002-2004 | 2005-2007 |
|----------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Vie aerodigestive superiori                  | 49        | 52        | 54        | 56        | 55        | 57        |
| Esofago                                      | 7         | 10        | 9         | 10        | 11        | 13        |
| Stomaco                                      | 25        | 28        | 30        | 31        | 31        | 34        |
| Colon-retto                                  | 50        | 53        | 57        | 58        | 60        | 64        |
| Colon                                        | 52        | 55        | 58        | 59        | 60        | 64        |
| Retto                                        | 46        | 49        | 55        | 56        | 58        | 63        |
| Fegato                                       | 7         | 8         | 12        | 13        | 16        | 17        |
| Colecisti e vie biliari                      | 11        | 14        | 17        | 15        | 19        | 21        |
| Pancreas                                     | 4         | 4         | 5         | 5         | 6         | 7         |
| Polmone                                      | 10        | 11        | 12        | 12        | 13        | 14        |
| Osso                                         | 40        | 49        | 57        | 56        | 53        | 57        |
| Cute (melanomi)                              | 70        | 75        | 81        | 81        | 82        | 84        |
| Mesotelioma                                  | 8         | 5         | 10        | 7         | 10        | 10        |
| S. di Kaposi                                 | 69        | 70        | 76        | 80        | 92        | 90        |
| Tessuti molli                                | 59        | 55        | 62        | 61        | 64        | 68        |
| Prostata                                     | 62        | 70        | 79        | 85        | 89        | 91        |
| Testicolo                                    | 86        | 90        | 89        | 91        | 92        | 94        |
| Parenchima                                   | 58        | 62        | 63        | 66        | 69        | 69        |
| Pelvi e vie urinarie                         | 56        | 59        | 62        | 64        | 62        | 65        |
| Vescica*                                     | 72        | 73        | 76        | 77        | 79        | 80        |
| Sistema nervoso centrale                     | 18        | 21        | 19        | 21        | 22        | 21        |
| Tiroide                                      | 67        | 76        | 83        | 89        | 89        | 91        |
| Linfoma di Hodgkin                           | 75        | 79        | 81        | 81        | 80        | 75        |
| Linfomi non-Hodgkin                          | 47        | 49        | 55        | 58        | 61        | 63        |
| Mieloma                                      | 36        | 39        | 46        | 44        | 46        | 48        |
| Leucemie                                     | 38        | 39        | 43        | 45        | 44        | 47        |
| Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute | 39        | 42        | 47        | 51        | 55        | 57        |

**TABELLA 13A.** Uomini: sopravvivenza (%) relativa 5 anni dopo la diagnosi per alcune delle principali sedi tumorali e per periodo di incidenza 1990-1992, 1993-1995, 1996-1998, 1999-2001, 2002-2004 e 2005-2007 (pool Airtum). Da AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza. Epidemiol Prev 2011; 26(5-6): Suppl. 1

\*comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

| Sede                                         | 1990-1992 | 1993-1995 | 1996-1998 | 1999-2001 | 2002-2004 | 2005-2007 |
|----------------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
| Vie aerodigestive superiori                  | 53        | 50        | 55        | 55        | 57        | 58        |
| Esofago                                      | 9         | 18        | 19        | 11        | 17        | -         |
| Stomaco                                      | 32        | 34        | 36        | 36        | 35        | 36        |
| Colon-retto                                  | 51        | 55        | 58        | 58        | 61        | 63        |
| Colon                                        | 52        | 56        | 59        | 59        | 62        | 64        |
| Retto                                        | 49        | 53        | 57        | 58        | 59        | 61        |
| Fegato                                       | 11        | 9         | 13        | 15        | 16        | 16        |
| Colecisti e vie biliari                      | 10        | 10        | 14        | 13        | 18        | 18        |
| Pancreas                                     | 6         | 6         | 8         | 8         | 9         | 9         |
| Polmone                                      | 12        | 13        | 16        | 16        | 17        | 18        |
| Osso                                         | 64        | 57        | 56        | 51        | 63        | 58        |
| Cute (melanomi)                              | 83        | 85        | 86        | 87        | 89        | 89        |
| Mesotelioma                                  | 8         | 11        | 9         | 11        | 11        | 10        |
| S. di Kaposi                                 | 84        | 81        | 79        | 89        | 92        | 83        |
| Tessuti molli                                | 58        | 58        | 63        | 58        | 68        | 73        |
| Mammella                                     | 78        | 80        | 83        | 85        | 86        | 87        |
| Utero cervice                                | 63        | 67        | 67        | 67        | 68        | 71        |
| Utero corpo                                  | 73        | 74        | 75        | 76        | 76        | 77        |
| Ovaio                                        | 33        | 34        | 34        | 37        | 39        | 37        |
| Parenchima                                   | 64        | 63        | 67        | 69        | 71        | 73        |
| Pelvi e vie urinarie                         | 50        | 46        | 63        | 52        | 55        | -         |
| Vescica*                                     | 74        | 73        | 76        | 77        | 78        | 80        |
| Sistema nervoso centrale                     | 23        | 22        | 23        | 25        | 27        | 28        |
| Tiroide                                      | 81        | 84        | 89        | 91        | 93        | 96        |
| Linfoma di Hodgkin                           | 81        | 80        | 82        | 85        | 84        | 89        |
| Linfomi non-Hodgkin                          | 54        | 54        | 58        | 60        | 62        | 67        |
| Mieloma                                      | 38        | 43        | 47        | 47        | 49        | 50        |
| Leucemie                                     | 37        | 38        | 44        | 43        | 44        | 44        |
| Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute | 53        | 55        | 58        | 60        | 61        | 63        |

**TABELLA 13B.** Donne: sopravvivenza (%) relativa 5 anni dopo la diagnosi per alcune delle principali sedi tumorali e per periodo di incidenza 1990-1992, 1993-1995, 1996-1998, 1999-2001, 2002-2004 e 2005-2007 (pool Airtum). Da AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza. Epidemiol Prev 2011; 26(5-6): Suppl. 1

\*comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.



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

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

\*comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

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

Nel caso dei tumori una quota rilevante di decessi avviene in prossimità della diagnosi e riguarda quei soggetti nei quali la malattia è stata identificata in una forma già avanzata o nei quali ha una progressione particolarmente rapida e infausta. Questo determina un cambiamento nella composizione della popolazione dei pazienti con una graduale perdita dei pazienti a prognosi peggiore e una selezione dei pazienti a prognosi migliore. Inoltre con il trascorrere del tempo aumenta la possibilità che vi sia disponibilità di nuovi strumenti terapeutici con effetto positivo sulla sopravvivenza.

Se la sopravvivenza a 5 anni è un indicatore medio che vale al momento della diagnosi, questo indicatore non è più applicabile in chi è già sopravvissuto uno, due o più anni. Su questa base si fonda il razionale per le stime di *sopravvivenza condizionale*, ovvero condizionata ad aver già trascorso un certo intervallo di tempo rispetto al momento della diagnosi.

Nella tabella 14 sono presentati dati di sopravvivenza per il totale dei tumori (escluso i tumori epiteliali della cute) e per alcune delle sedi tumorali principali, solo per i soggetti che sono sopravvissuti 1 e 5 anni dalla diagnosi. La prospettiva di sopravvivere cambia notevolmente nel corso del tempo trascorso dalla diagnosi: dopo 5 anni, rispetto ad un anno dopo la diagnosi, si ha un aumento di oltre dieci punti percentuali in entrambi i sessi per tutti i tumori. Questo è dovuto al fatto che le forme più aggressive hanno portato a morte i pazienti per i quali la prognosi era peggiore del dato medio.

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

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

## 2 Dati di prevalenza

### Cos'è la prevalenza?

---

La prevalenza dei pazienti oncologici corrisponde al numero di persone che, nella popolazione generale, hanno precedentemente avuto una diagnosi di tumore (per esempio il numero di persone viventi nel 2011 che hanno avuto una diagnosi di tumore nel 2010, nel 2009 o in precedenza). La prevalenza è condizionata sia dalla frequenza con cui ci si ammala (incidenza), che dalla durata della malattia (sopravvivenza): tumori meno frequenti ma a buona prognosi (quindi con lunga sopravvivenza) tendono a essere rappresentati nella popolazione più di tumori molto frequenti ma caratterizzati purtroppo da una breve sopravvivenza.

La prevalenza è un indicatore molto importante per la programmazione della sanità pubblica, perché permette di stimare la domanda complessiva rivolta al sistema sanitario da parte di pazienti in fasi diverse della storia di malattia. In considerazione di tale importanza, l'Associazione Italiana dei Registri Tumori ha pubblicato i dati di prevalenza in Italia<sup>1</sup>.

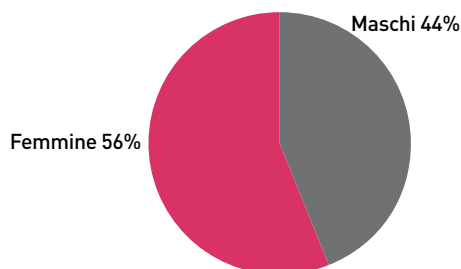
### Quanti sono gli italiani che convivono con la diagnosi di tumore?

---

In Italia, considerando i dati di prevalenza al 2010, vengono stimate circa 2.250.000 persone (che rappresentano oltre il 4% della popolazione residente), che vivono avendo avuto una precedente diagnosi di tumore. Di tali soggetti, quasi 1.000.000 sono di sesso maschile (44%) e circa 1.250.000 sono di sesso femminile (56%, figura 3).

<sup>1</sup> AIRTUM Working Group. I Tumori in Italia: rapporto 2010. La prevalenza dei tumori in Italia: persone che convivono con un tumore, lungosopravvivenenti e guariti. Epidemiol Prev 2010; 34(5-6) suppl 2.



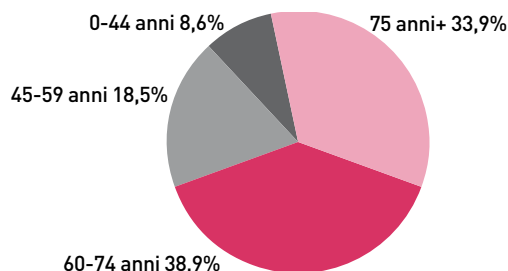


| Tutti i tumori* | %     | Pazienti in vita |
|-----------------|-------|------------------|
| Sesso           |       |                  |
| Maschi          | 44,0% | 987.540          |
| Femmine         | 56,0% | 1.256.413        |

\*eccetto tumori cutanei non melanomatosi

**FIGURA 3.** Numero di italiani con precedente diagnosi di tumore, divisi per sesso.

Il 9% degli italiani che convivono con la precedente diagnosi di tumore (quasi 200.000 soggetti) ha un'età compresa tra 0 e 44 anni, il 19% (oltre 400.000 soggetti) un'età compresa tra 45 e 59 anni, il 39% (quasi 900.000 soggetti) un'età compresa tra 60 e 74 anni e infine il 34% (oltre 750.000 soggetti) un'età superiore a 75 anni (figura 4). In quest'ultima fascia di età, la proporzione di soggetti con diagnosi di tumore è particolarmente elevata (il 19% degli uomini e il 13% delle donne oltre i 75 anni ha avuto un tumore).



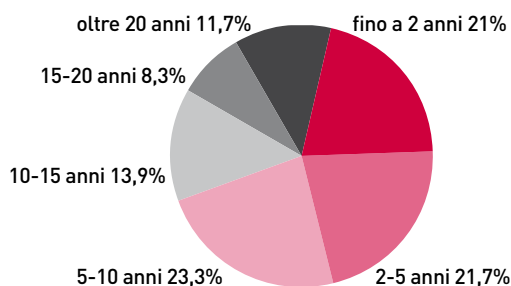
| Tutti i tumori* | %     | Pazienti in vita |
|-----------------|-------|------------------|
| Età (anni)      |       |                  |
| 0-44            | 8,6%  | 194.062          |
| 45-59           | 18,5% | 415.960          |
| 60-74           | 38,9% | 872.146          |
| 75+             | 33,9% | 761.785          |

\*eccetto tumori cutanei non melanomatosi

**FIGURA 4.** Numero di italiani con precedente diagnosi di tumore, divisi per fascia di età.

Un'informazione particolarmente importante è la distribuzione del numero dei soggetti con tumore rispetto al tempo trascorso da tale diagnosi (figura 5). Nel dettaglio, il 21% (circa 470.000) ha avuto la diagnosi di tumore negli ultimi due anni, e questi sono i soggetti per i quali è in corso la fase terapeutica o è recentemente iniziato il successivo follow-up clinico. Un altro 22% (circa 490.000) ha ricevuto la diagnosi di tumore da 2 a 5 anni prima, e per questi soggetti è ipotizzabile che ancora siano frequenti le visite e gli esami strumentali di follow-up. Il 23% (oltre 520.000 soggetti) dei casi prevalenti ha avuto la diagnosi fra 5 e 10 anni prima, il 14% tra 10 e 15 anni, l'8% tra 15 e 20 anni e il 12% oltre 20 anni prima. Complessivamente, il 57% dei casi (1.285.680 persone, il 2,2% della popolazione italiana) è rappresentato dai cosiddetti lungo-sopravviventi, cioè da persone che hanno avuto una diagnosi di tumore oltre 5 anni prima.

La domanda sanitaria sarà prevalentemente orientata alla diagnosi e alla somministrazione dei trattamenti specifici in coincidenza e in prossimità con



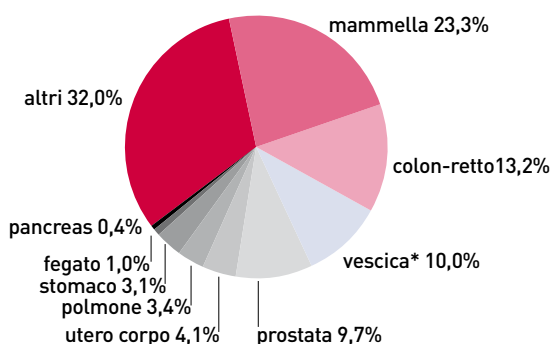
| Tutti i tumori*                | %     | Pazienti in vita |
|--------------------------------|-------|------------------|
| Tempo trascorso dalla diagnosi |       |                  |
| fino a 2 anni                  | 21,0% | 471.303          |
| da 2 a 5 anni                  | 21,7% | 486.969          |
| da 5 a 10 anni                 | 23,3% | 523.553          |
| da 10 a 15 anni                | 13,9% | 312.823          |
| da 15 a 20 anni                | 8,3%  | 186.704          |
| oltre 20 anni                  | 11,7% | 262.600          |

\*eccetto tumori cutanei non melanomatosi

**FIGURA 5.** Numero di italiani con precedente diagnosi di tumore, divisi per tempo trascorso dalla diagnosi.

la diagnosi, sarà successivamente orientata al follow-up clinico e strumentale, nuovamente ad aspetti di diagnosi e trattamento nel caso di recidive di malattia. Infine, bisogni sanitari peculiari interessano i soggetti lungo-sopravviventi (ovvero vivi dopo molti anni di distanza dalla diagnosi), che possono essere in perfette condizioni di salute ma nei quali sono comunque possibili effetti collaterali a lungo termine dei trattamenti precedentemente effettuati. Sebbene non sia possibile definire con certezza tramite una soglia temporale l'avvenuta guarigione da un tumore, e sebbene possano essere rilevanti variabili individuali, è comunque importante sottolineare che per il 34% dei soggetti prevalenti l'esperienza di malattia neoplastica ha avuto inizio oltre dieci anni prima; per loro la pressione diagnostica dei controlli e, forse, anche i timori di ripresa di malattia sono sicuramente ridotti.

Nella figura 6 è riportata la classifica dei tumori più frequenti fra i prevalenti: al primo posto il tumore della mammella, seguito dal tumore del colon-retto



| Tutti i tumori**   | %     | Pazienti in vita |
|--------------------|-------|------------------|
| Sede neoplasia     |       |                  |
| mammella (femmine) | 23,3% | 522.235          |
| colon-retto        | 13,2% | 296.687          |
| vescica*           | 10,0% | 223.533          |
| prostate           | 9,7%  | 216.716          |
| utero corpo        | 4,1%  | 91.689           |
| polmone            | 3,4%  | 75.365           |
| stomaco            | 3,1%  | 69.230           |
| fegato             | 1,0%  | 21.416           |
| pancreas           | 0,4%  | 9.636            |
| altri              | 32,0% | 717.446          |

**FIGURA 6.** Numero di italiani con precedente diagnosi di tumore, divisi per sede di neoplasia (in ordine decrescente) \*comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti \*\*eccetto tumori cutanei non melanomatosi

e della vescica. Nella figura 7, il dettaglio della stima del numero di soggetti con precedente diagnosi tumorale, divisi per sesso.

Tra gli uomini ai primi 5 posti per frequenza ci sono soggetti con precedente diagnosi di tumore della prostata (22% del totale), vescica (18%), colon-retto (15%), tumori della testa e del collo (9%) e polmone (6%), mentre tra le donne il tumore della mammella è di gran lunga il più rappresentato (42%), seguito da colon-retto (12%), corpo dell'utero (7%), tiroide (5%) e cervice uterina (4%).

La quota particolarmente elevata di donne con precedente tumore della mammella (oltre 1/5 di tutti i casi prevalenti nei due sessi) contribuisce a spiegare la maggior presenza di donne (66% del totale dei casi prevalenti) con tumore nella popolazione rispetto agli uomini.

Come ricordato all'inizio del paragrafo, tumori molto comuni ma caratterizzati da una prognosi spesso sfavorevole e da una sopravvivenza breve (ad esempio il tumore del polmone) non tendono ad accumularsi nella popolazione. I primi posti sono invece occupati da tumori con lunga sopravvivenza (ad esempio, tumore della mammella nelle donne e tumore della prostata negli uomini).

## L'andamento della prevalenza nel tempo: confronto 1992-2006

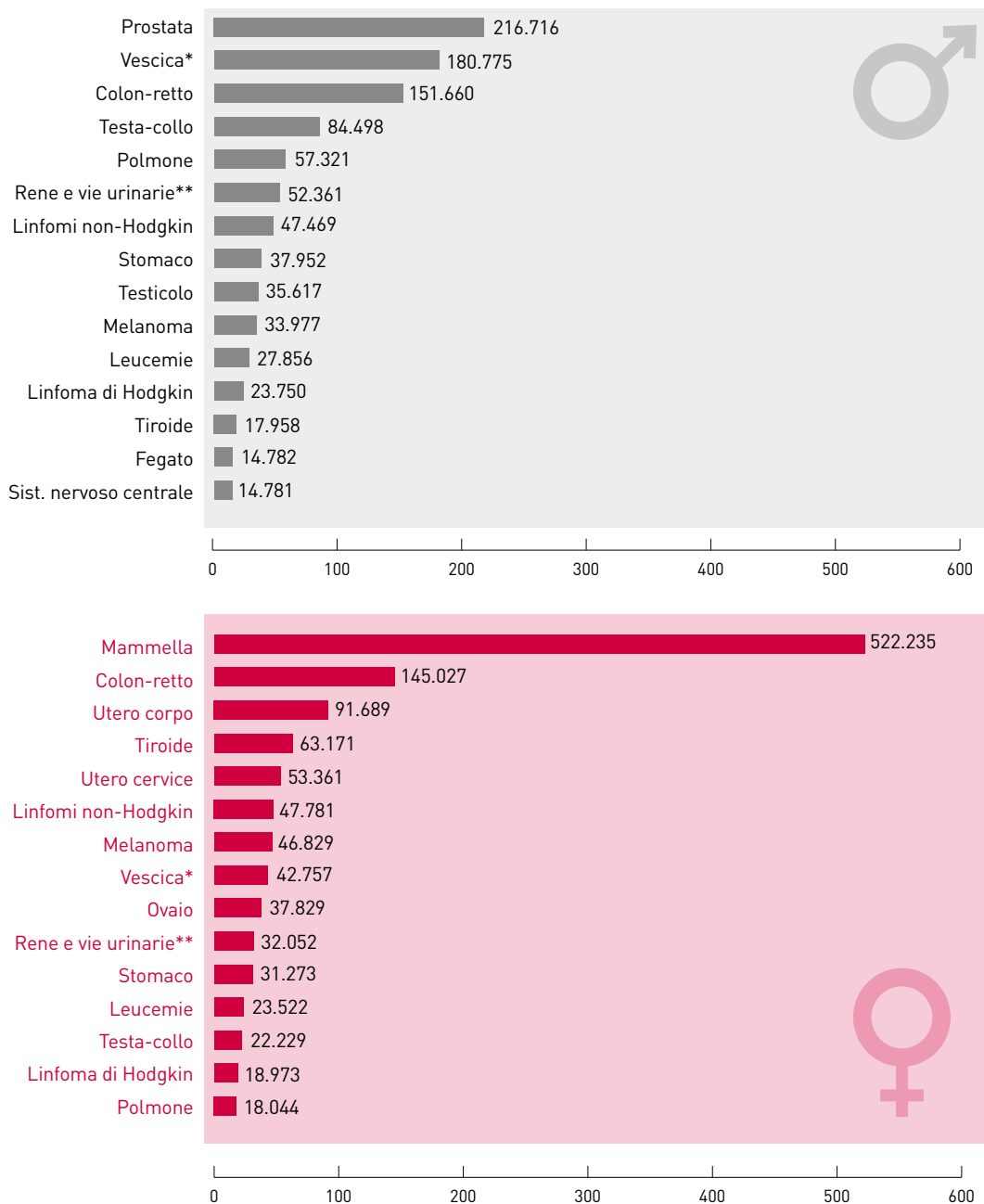
I confronti con i risultati ottenuti dallo studio precedente, aggiornato al 31 dicembre 1992<sup>2</sup>, indicano un notevole aumento del numero totale dei casi.

In termini di composizione per sesso si mantiene la maggior frequenza dei casi prevalenti di tumore nelle donne ma la differenza fra i sessi si sta riducendo. L'incremento della proporzione tra gli uomini è in parte dovuto all'incremento dell'incidenza del tumore della prostata e in parte è frutto del variare nel tempo, e diversamente nei due sessi, del rischio di malattia e della probabilità di sopravvivenza.

L'invecchiamento della popolazione occorso fra i due periodi ha influenzato anche la distribuzione dei casi per età con un aumento dei pazienti di età pari o superiore ai 75 anni (dal 28% al 34%).

Tra il 1992 e il 2006 non sono cambiate le tre sedi oncologiche in cui si registra il maggior numero di casi prevalenti (mammella, colon-retto e vescica, tabella 15). È invece più che raddoppiata la proporzione tra i casi prevalenti dei pazienti con tumore della prostata (dal 4% negli anni Novanta al 10% nelle stime più recenti) e della tiroide, che è diventata la quarta malattia neoplastica più frequente tra i casi prevalenti nelle donne (5% di tutti i casi).

<sup>2</sup> MICHELI A. *Cancer Prevalence in Italy: the ITAPREVAL study*. ITAPREVAL Working Group. Tumori 1999; 85.



**FIGURA 7.** Numero stimato di casi prevalenti in Italia per sesso. Prime 15 sedi per frequenza.

\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

\*\* comprende rene, pelvi e uretere.

| Sede neoplasia        | 1992 | Sede neoplasia        | 2006 |
|-----------------------|------|-----------------------|------|
| Mammella (femmine)    | 22%  | Mammella (femmine)    | 23%  |
| Colon-retto           | 12%  | Colon-retto           | 13%  |
| Vescica*              | 11%  | Vescica*              | 10%  |
| Testa-collo           | 8%   | Prostata              | 10%  |
| Corpo dell'utero      | 5%   | Testa-collo           | 5%   |
| Rene e vie urinarie** | 4%   | Linfomi non-Hodgkin   | 4%   |
| Stomaco               | 4%   | Corpo dell'utero      | 4%   |
| Linfomi non-Hodgkin   | 4%   | Rene e vie urinarie** | 4%   |
| Polmone               | 4%   | Tiroide               | 4%   |
| Prostata              | 3%   | Melanoma              | 4%   |
| Tiroide               | 3%   | Polmone               | 3%   |
| Melanoma              | 3%   | Stomaco               | 3%   |
| Cervice uterina       | 3%   | Cervice uterina       | 2%   |
| Ovaio                 | 2%   | Leucemie              | 2%   |
| Testicolo             | 2%   | Linfoma di Hodgkin    | 2%   |
| Linfoma di Hodgkin    | 2%   | Ovaio                 | 2%   |
| Leucemie              | 1%   | Testicolo             | 2%   |
| Tessuti molli         | 1%   | Cervello              | 1%   |
| Cervello              | 1%   | Tessuti molli         | 1%   |
| Mieloma multiplo      | 1%   | Fegato                | 1%   |
| Labbro                | 1%   | Mieloma multiplo      | 1%   |

**TABELLA 15.** Confronto tra il 1992 e il 2006 tra le sedi e i tipi di tumore più frequenti in maschi e femmine. (cf. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2010. La prevalenza dei tumori in Italia. Epidemiol Prev. 2010; 34 suppl. 2. - Micheli A, Francisci S, Krogh V, Rossi AG, Crosignani P. Cancer prevalence in italian cancer registries areas: the ITAPREVAL study. ITAPREVAL Working Group. Tumori 1999; 85).

\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

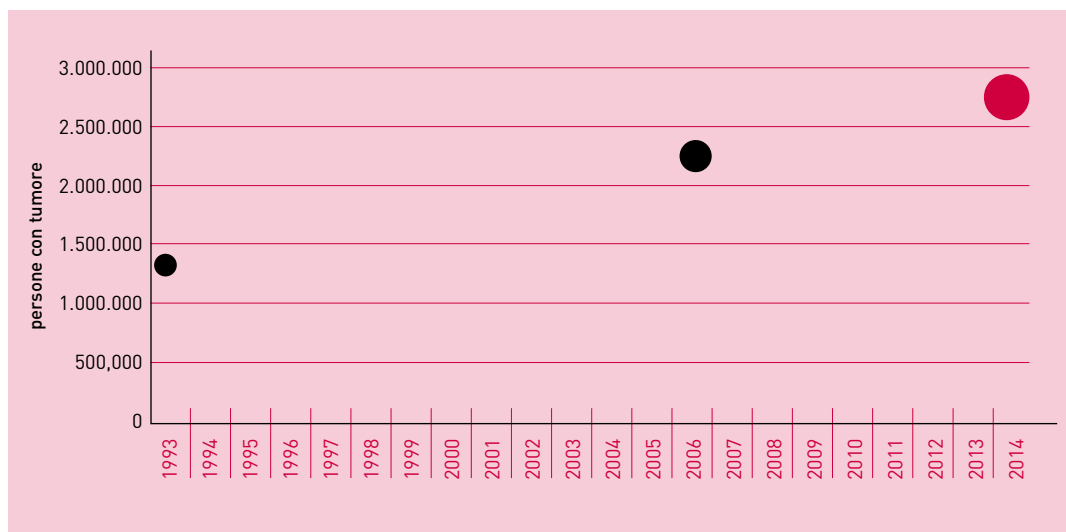
\*\* comprende rene, pelvi e uretere.

## La prevalenza oggi

La prevalenza è il prodotto degli effetti combinati degli andamenti dell'incidenza e della sopravvivenza che, come indicato nelle sezioni specifiche, possono variare da tumore a tumore. Oltre a questi fattori l'altro aspetto determinante è l'invecchiamento della popolazione che soprattutto per quei tumori tipici dell'età adulto-avanzata agisce come amplificatore del fenomeno.

Considerando il totale dei tumori senza scendere nelle peculiarità delle singole patologie, una recente valutazione dell'andamento nel tempo del numero stimato di pazienti oncologici presenti (prevalenti) negli Stati Uniti d'America ha mostrato che per effetto del costante miglioramento della sopravvivenza e del concomitante invecchiamento della popolazione il trend è in continua crescita con un andamento quasi lineare (Parry C, et al. *Cancer Epidemiol. Biomarker Prev*, 2011).

Anche in Italia se consideriamo quando misurato nel 1992 e nel 2006 otteniamo un andamento in crescita, simile a quello statunitense, con un incremento del numero dei casi prevalenti totali costante che avviene ad un ritmo di circa il +3% all'anno. È possibile, ipotizzando una stabilità di tale aumento, quantificare che nel 2014 circa 2.900.000 cittadini italiani vivano dopo una diagnosi di tumore (Figura 8).



**FIGURA 8.** Persone viventi dopo una diagnosi di tumore in Italia: numeri stimati nel 1992 e nel 2006 e previsti per il 2014.



# 3 Gli andamenti temporali

## Gli andamenti temporali di incidenza e mortalità

---

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

I dati relativi ai trend temporali sono calcolati al netto dell'invecchiamento della popolazione, sia per la mortalità che per l'incidenza, e si riferiscono alla casistica dell'area di attività dei Registri Tumori AIRTUM del periodo 1996-2009 proiettata fino al 2014.

L'aspetto principale che deve essere sottolineato nei dati presentati è la riduzione statisticamente significativa della mortalità per il complesso dei tumori, sia tra gli uomini che tra le donne. Questo fenomeno indica che il Sistema sanitario nel nostro Paese funziona, nel suo complesso diagnostico-terapeutico (tabella 16). In particolare il calo di mortalità durante il periodo osservato è del 18% nel sesso maschile e del 10% nel sesso femminile.

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

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

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

Per quanto riguarda l'incidenza, il complesso dei tumori nel sesso femminile ha un andamento stabile, tra gli uomini si stima una flessione del numero dei





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

nuovi casi per l'effetto combinato della riduzione delle diagnosi di tumori del polmone e della prostata.

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

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

**TABELLA 16.** AIRTUM: trend tumorali 1996-2014 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

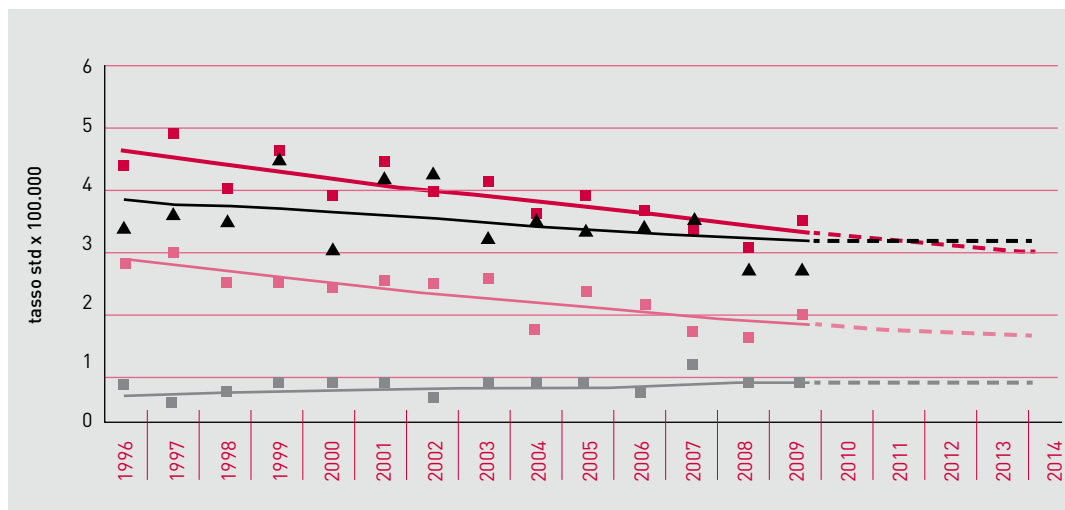
\* comprende rene, pelvi e uretere.

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

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



## TUMORE DELL'ESOFAGO



**FIGURA 9A.** Tumore dell'esofago, maschi.

■ I-APC: 1996-2014: -2,5\* (-3,5; -1,5)      ▲ M-APC: 1996-2014: -1,5 (-3,4; 0,3)  
 ■ Squamoso-APC: 1996-2014: -3,5\* (-4,8; -2,1)      ■ Adenocarcinoma-APC: 1996-2014: 2,5 (0; 5,1)



**FIGURA 9B.** Tumore dell'esofago, femmine.

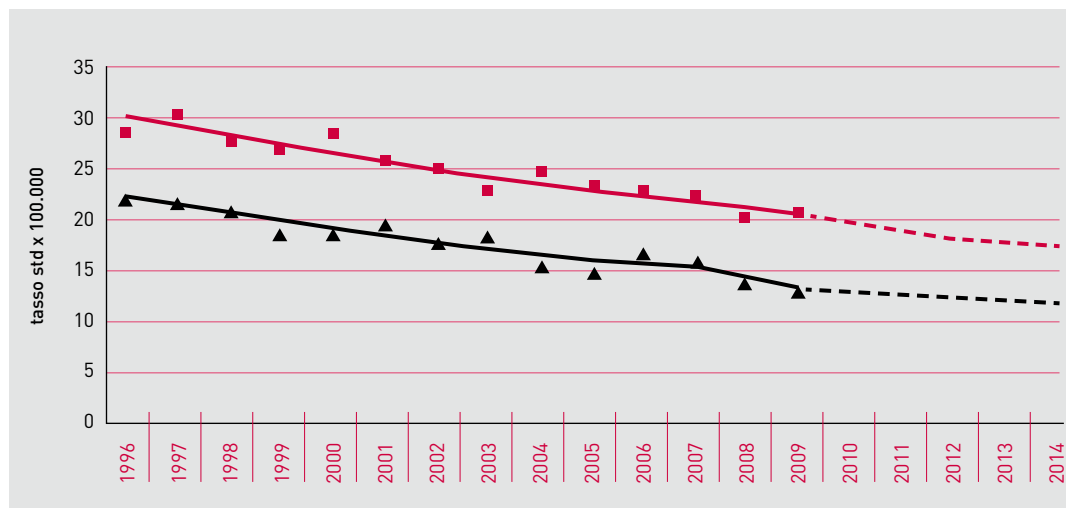
■ I-APC: 1996-2014: 1,3 (-0,6; 3,2)      ▲ M-APC: 1996-2014: -0,2 (-2,3; 2)  
 ■ Squamoso-APC: 1996-2014: 1,3 (-1,3; 3,9)      ■ Adenocarcinoma-APC: 1996-2014: -1,9 (-6,6; 3)



AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.  
 APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.  
 Squamoso: icdo3 = 8070-8079, Adenocarcinoma: icdo3 = 8140-8149



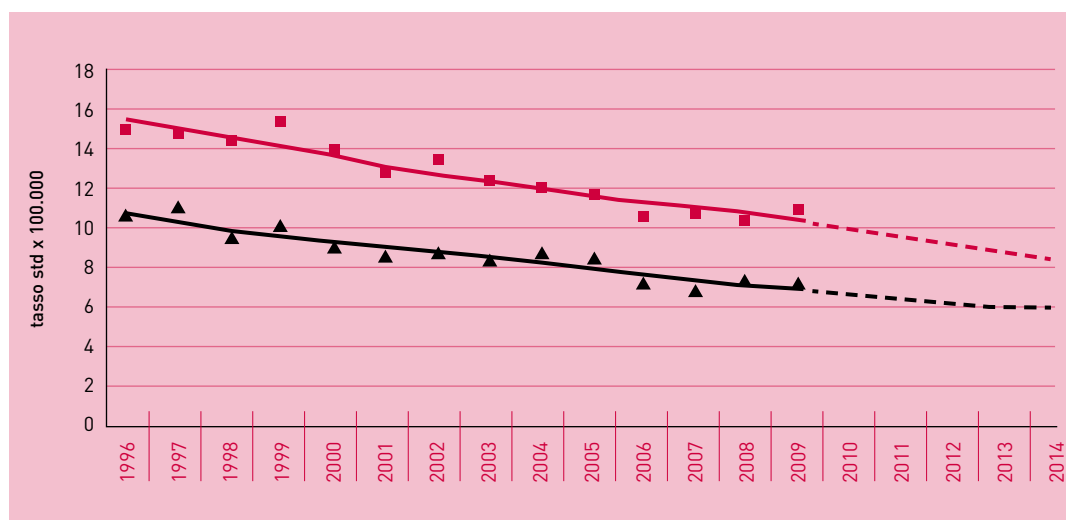
## TUMORE DELLO STOMACO



**FIGURA 10A.** Tumore dello stomaco, maschi.

■ I-APC: 1996-2014:  $-3,1^*$  ( $-3,6$ ;  $-2,6$ )

▲ M-APC: 1996-2014:  $-3,5^*$  ( $-4,1$ ;  $-3$ )



**FIGURA 10B.** Tumore dello stomaco, femmine

■ I-APC: 1996-2014:  $-3,3^*$  ( $-3,8$ ;  $-2,8$ )

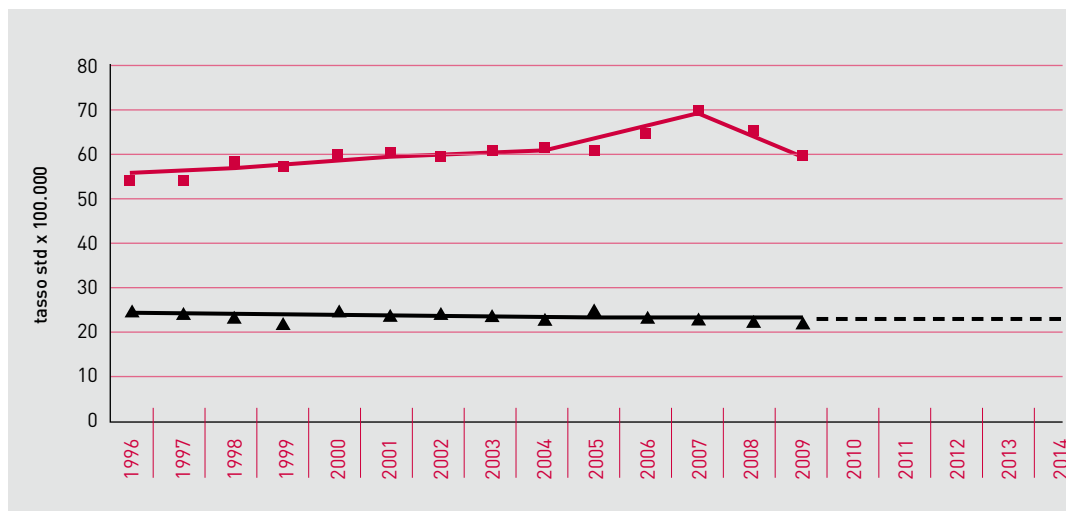
▲ M-APC: 1996-2014:  $-3,3^*$  ( $-3,8$ ;  $-2,7$ )



AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.  
APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità.



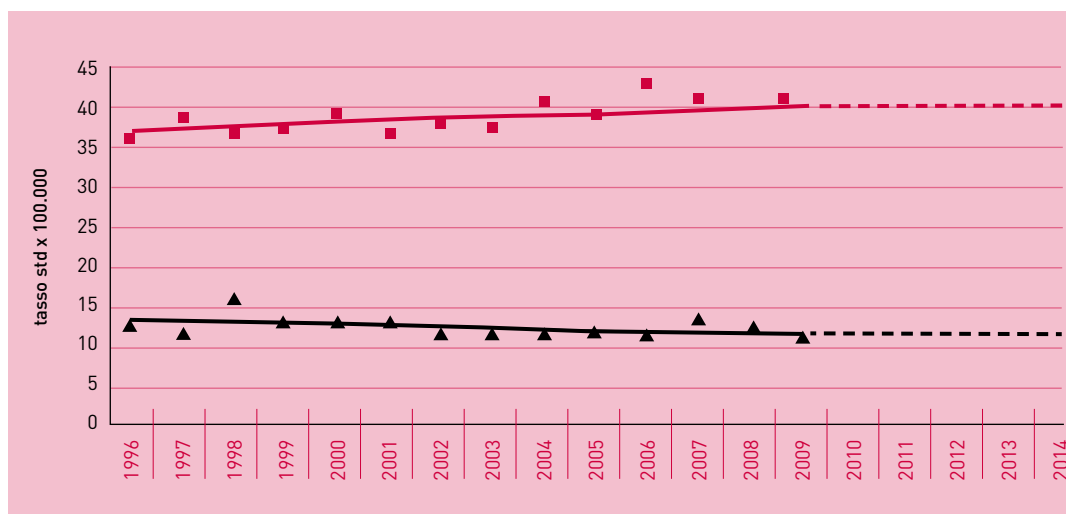
## TUMORE DEL COLON-RETTO



**FIGURA 11A.** Tumore del colon-retto, maschi.

■ I-APC: 1996-2004: 1,1\* (0,4; 1,7) 2004-2007: 4,2 (-1,2; 9,9) 2007-2009: -7,1\* (-11,8; -2,1)

▲ M-APC: 1996-2014: -0,4 (-0,9; 0,1)



**FIGURA 11B.** Tumore del colon-retto, femmine.

■ I-APC: 1996-2014: 0,6 (0; 1,2)

▲ M-APC: 1996-2014: -0,7 (-1,6; 0,2)

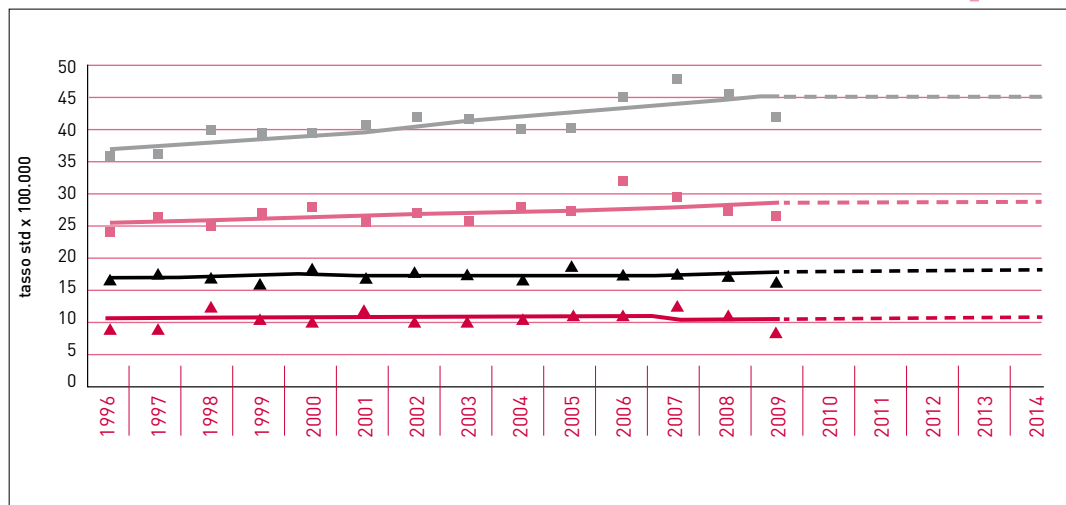


AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.

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



## TUMORE DEL COLON



**FIGURA 12.** Tumore del colon, maschi e femmine.

- Incidenza maschi APC: 1996-2014: 1,6\* (0,9; 2,3)
- ▲ Mortalità maschi R13 APC: 1996-2014: 0,3 (-0,3; 0,9)
- Incidenza femmine APC: 1996-2014: 1,0\* (0,3; 1,7)
- ▲ Mortalità femmine APC: 1996-2014: -0,1 (-1,1; 0,9)

## TUMORE DEL RETTO



**FIGURA 13.** Tumore del retto, maschi e femmine.

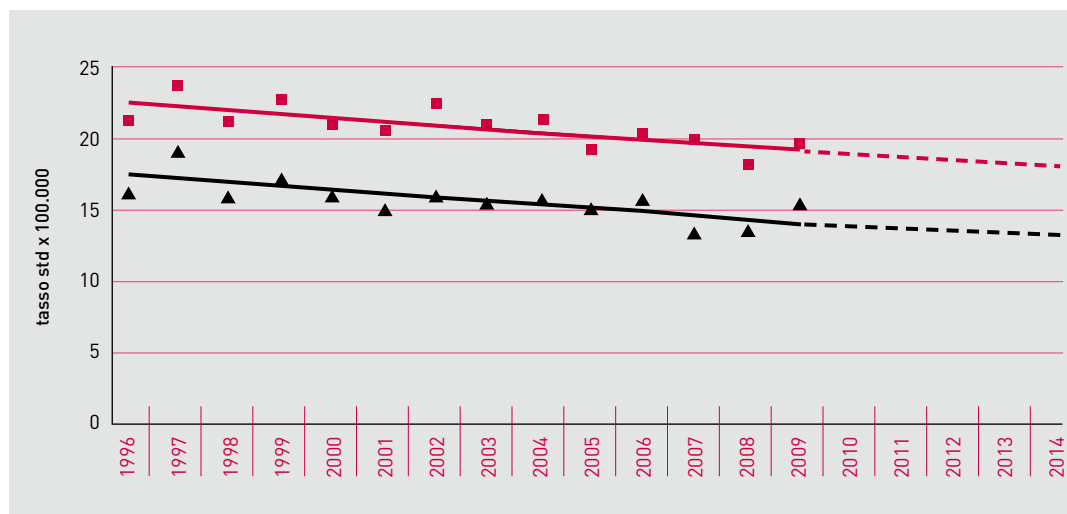
- Incidenza maschi APC:  
1996-2007: 1,3\* (0,5; 2,1) 2007-2014: -8,5 (-17,8; 1,8)
- ▲ Mortalità maschi APC: 1996-2014: -2,5\* (-3,4; -1,7)
- Incidenza femmine APC: 1996-2014: -0,3 (-1; 0,4)
- ▲ Mortalità femmine APC: 1996-2014: -3,0\* (-3,9; -2)

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.

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



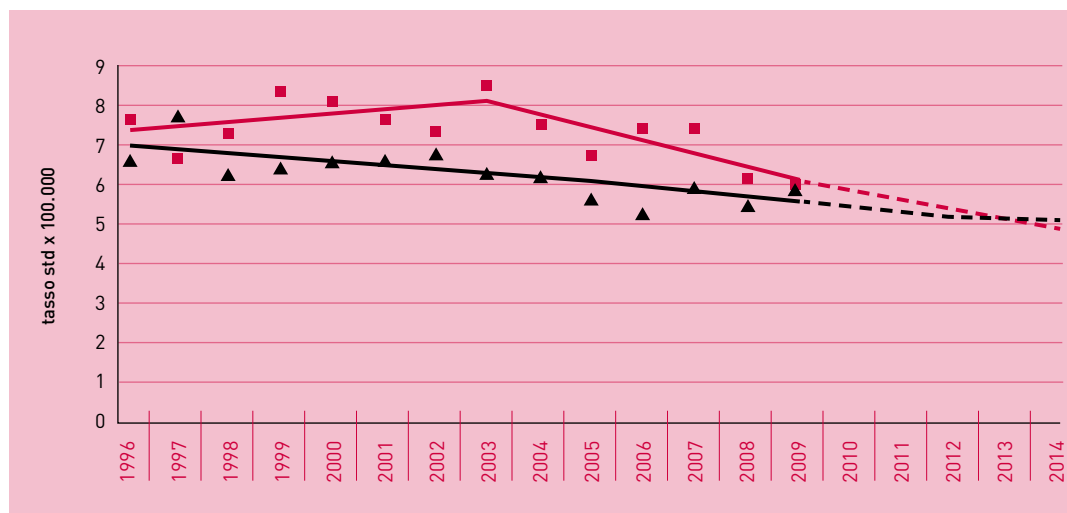
## TUMORE DEL FEGATO



**FIGURA 14A.** Tumore del fegato, maschi.

■ I-APC: 1996-2014:  $-0,9^*$  ( $-1,5; -0,4$ )

▲ M-APC: 1996-2014:  $-1,3^*$  ( $-2,1; -0,5$ )



**FIGURA 14B.** Tumore del fegato, femmine.

■ I-APC: 1996-2003:  $1,5$  ( $-1,7; 4,8$ ) 2003-2014:  $-4,4^*$  ( $-8,2; -0,5$ )

▲ M-APC: 1996-2014:  $-1,8^*$  ( $-2,7; -0,8$ )

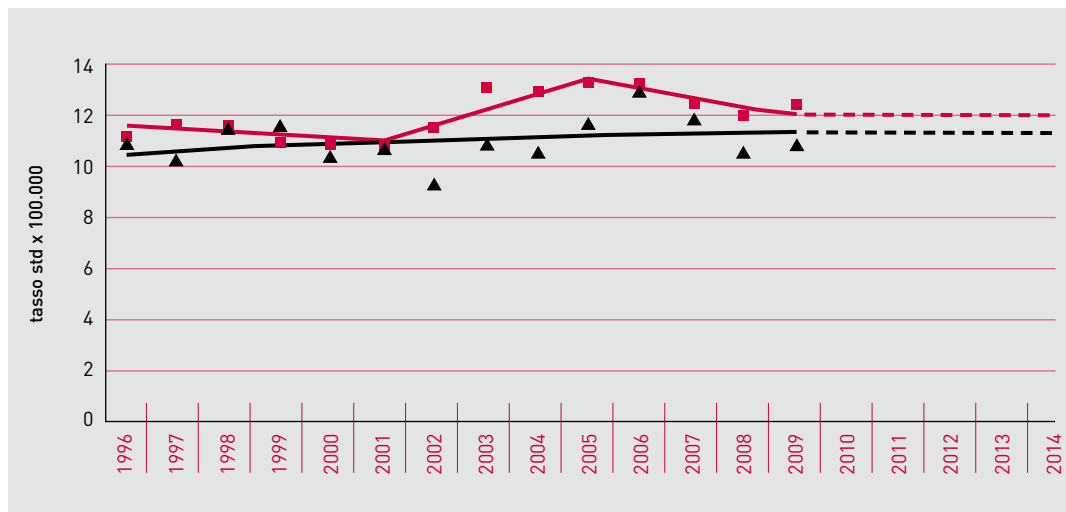


AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.

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



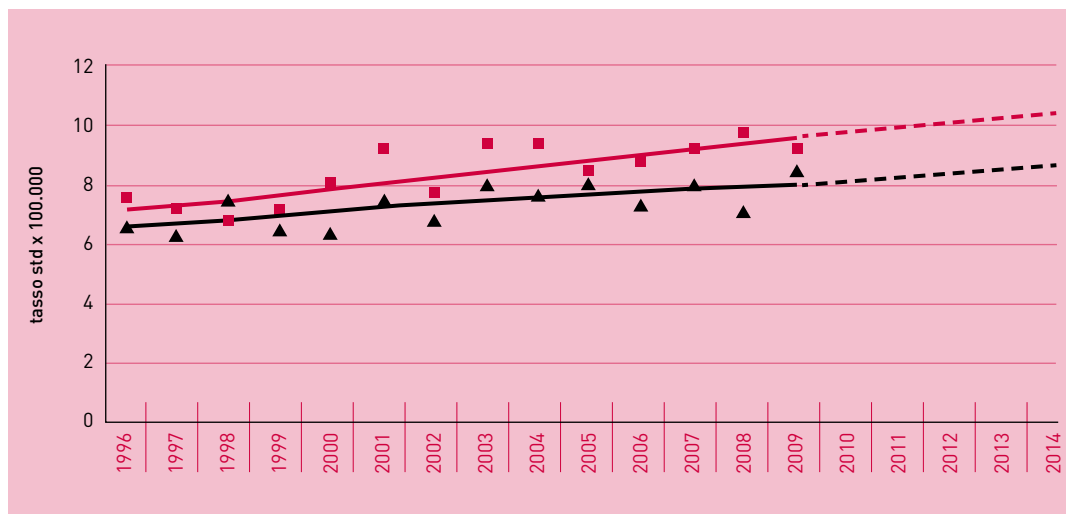
## TUMORE DEL PANCREAS



**FIGURA 15A.** Tumore del pancreas, maschi.

■ I-APC: 1996-2001: -0,8 (-3,5; 1,9) 2001-2005: 4,5 (-1,3; 10,5) 2005-2014: -1,9 (-5,1; 1,5)

▲ M-APC: 1996-2014: 0,6 (-0,4; 1,6)



**FIGURA 15B.** Tumore del pancreas, femmine.

■ I-APC: 1996-2014: 2,0\* (1,2; 2,8)

▲ M-APC: 1996-2014: 1,4\* (0,5; 2,2)



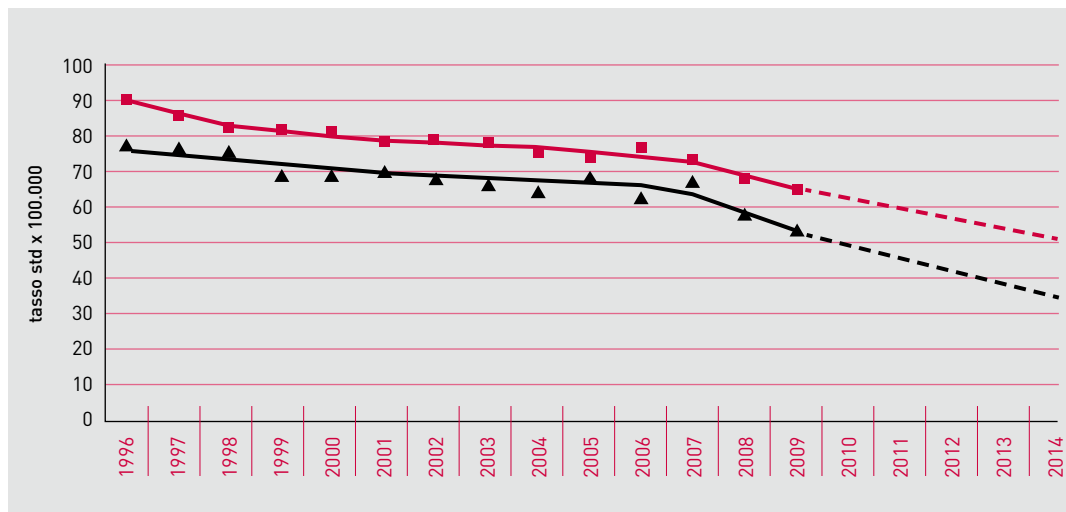
AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.

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





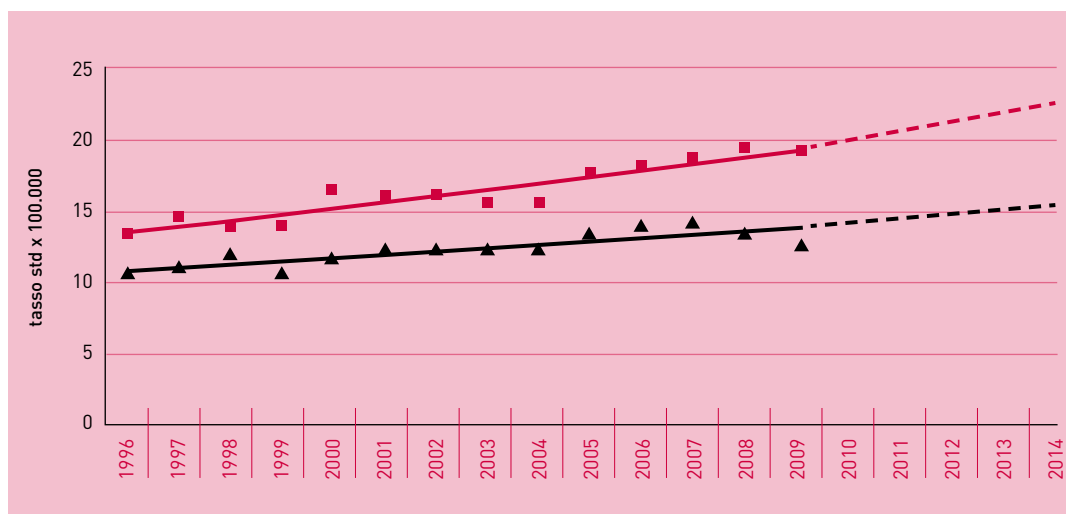
## TUMORE DEL POLMONE



**FIGURA 16A.** Tumore del polmone, maschi.

■ I-APC: 1996-1998: -4,5 (-9,2; 0,4) 1998-2007: -1,4\* (-2; -0,9) 2007-2014: -5,2\* (-10; -0,1)

▲ M-APC: 1996-2007: -1,5\* (-1,9; -1,1) 2007-2014: -7,2\* (-12,6; -1,4)



**FIGURA 16B.** Tumore del polmone, femmine.

■ I-APC: 1996-2014: 2,7\* (2,1; 3,3)

▲ M-APC: 1996-2014: 1,9\* (1,3; 2,5)



AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.

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



## CUTE (MELANOMI)

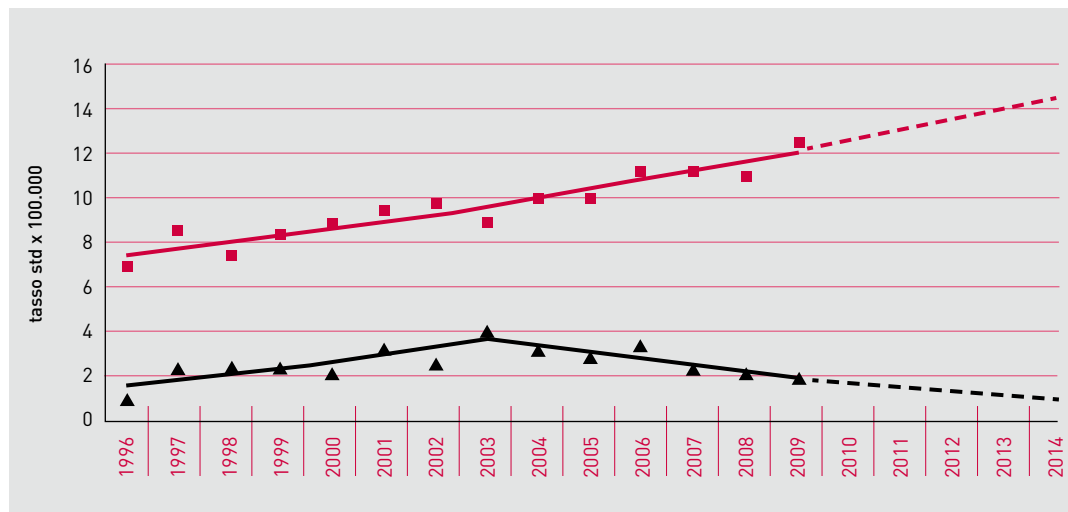


FIGURA 17A. Cute (melanomi), maschi.

■ I-APC: 1996-2014: 3,6\* (2,9; 4,4)

▲ M-APC: 1996-2003: 9,0\* (2,6; 15,8) 2003-2014: -7,8\* (-13,6; -1,7)

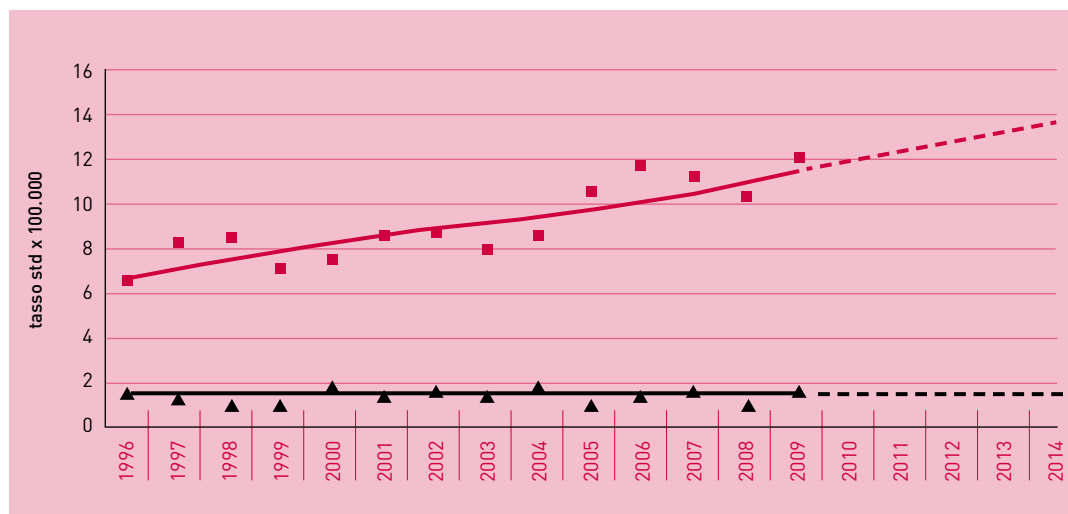


FIGURA 17B. Cute (melanomi), femmine.

■ I-APC: 1996-2014: 3,7\* (2,3; 5)

▲ M-APC: 1996-2014: 0,1 (-1,8; 2)

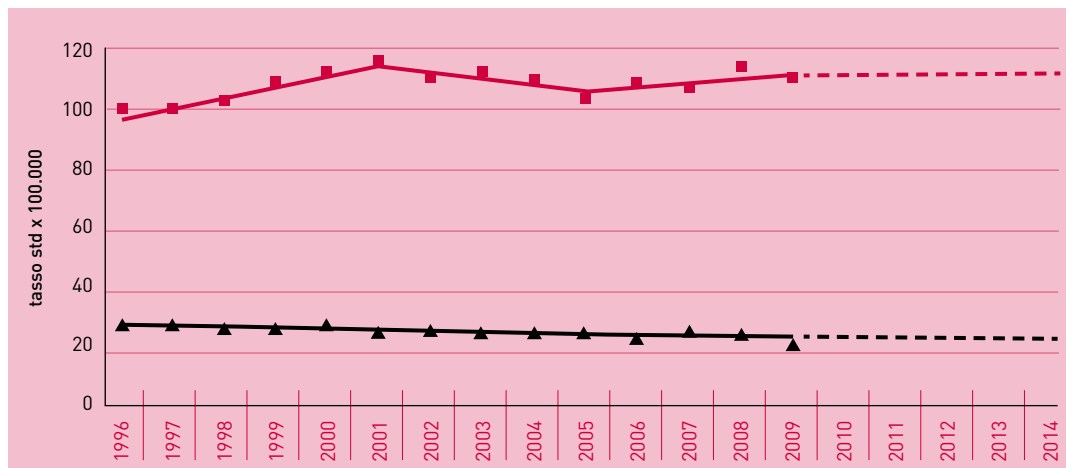


AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.

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



## TUMORE DELLA MAMMELLA FEMMINILE



**FIGURA 18.** Tumore della mammella femminile.

■ I-APC: 1996-2001: 3,0\* (1,7; 4,4) 2001-2005: -1,7 (-4,5; 1,2) 2005-2014: 1 (-0,8; 2,8)

▲ M-APC: 1996-2014: -1,0\* (-1,4; -0,6)

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



**FIGURA 19.** Tumore del corpo dell'utero e della cervice uterina.

● I (corpo) APC: 1996-2014: 0,5\* (0,1; 1)

■ I (cervice) APC: 1996-2014: -2,6\* (-3,2; -2)

▲ M (utero totale) APC: 1996-2014: -1,3\* (-2,3; -0,3)



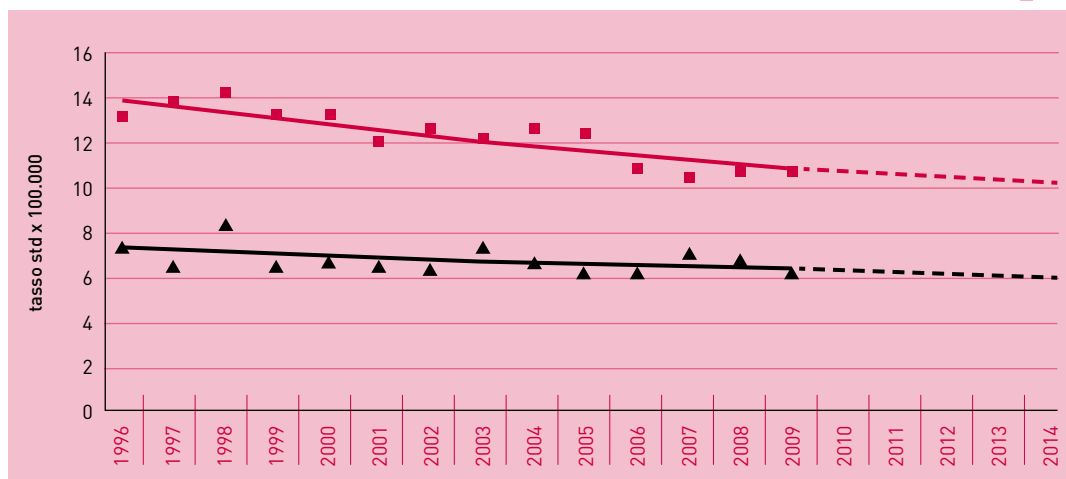
AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità (utero totale) 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.

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

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



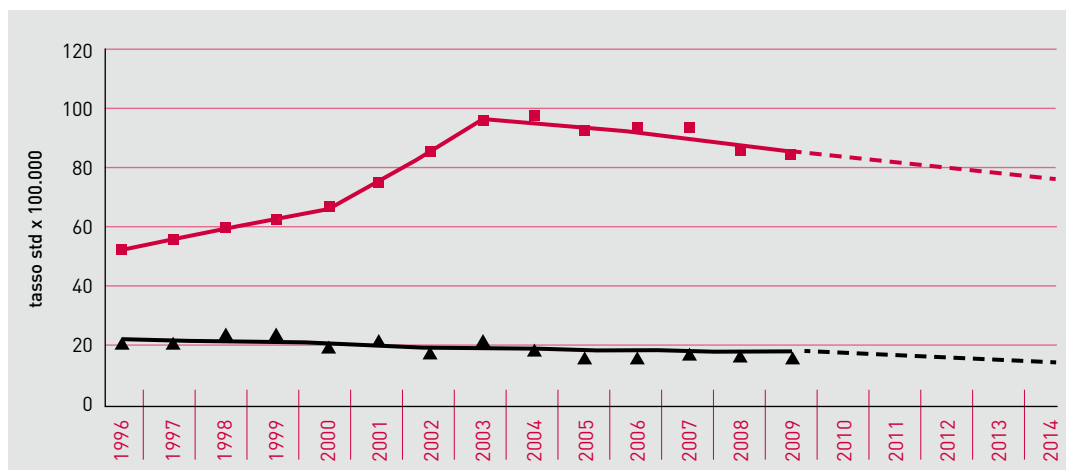
## TUMORE DELL'OVAIO



**FIGURA 20.** Tumore dell'ovaio.

■ I-APC: 1996-2014:  $-1,8^*$  ( $-2,3$ ;  $-1,2$ )      ▲ M-APC: 1996-2014:  $-1,2^*$  ( $-2$ ;  $-0,3$ )

## TUMORE DELLA PROSTATA



**FIGURA 21.** Tumore della prostata.

■ I-APC: 1996-2000:  $5,4^*$  ( $3,5$ ;  $7,3$ ) 2000-2003:  $14,2^*$  ( $9,2$ ;  $19,4$ ) 2003-2014:  $-2,0^*$  ( $-2,7$ ;  $-1,3$ )

▲ M-APC: 1996-2014:  $-1,8^*$  ( $-2,5$ ;  $-1,1$ )

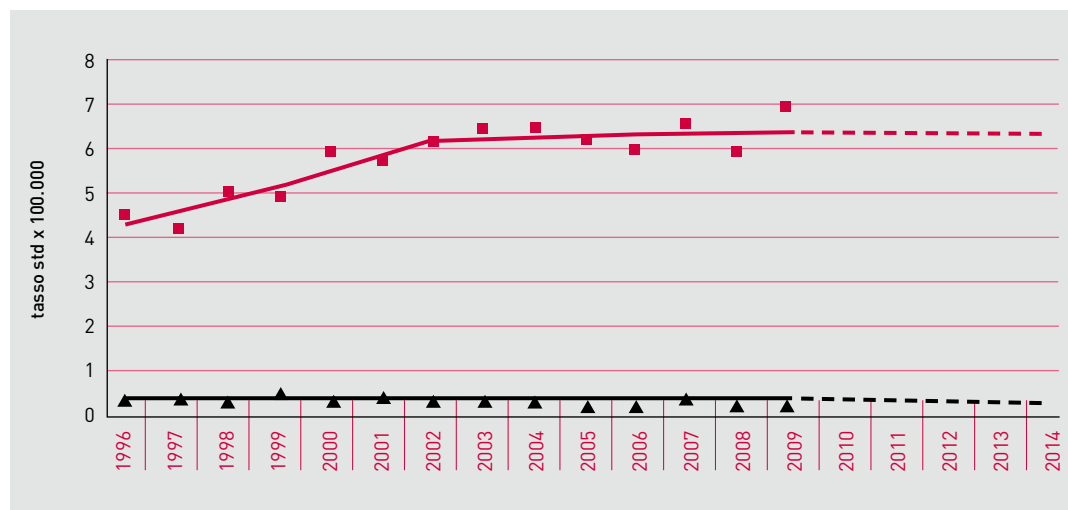


AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.

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



## TUMORE DEL TESTICOLO



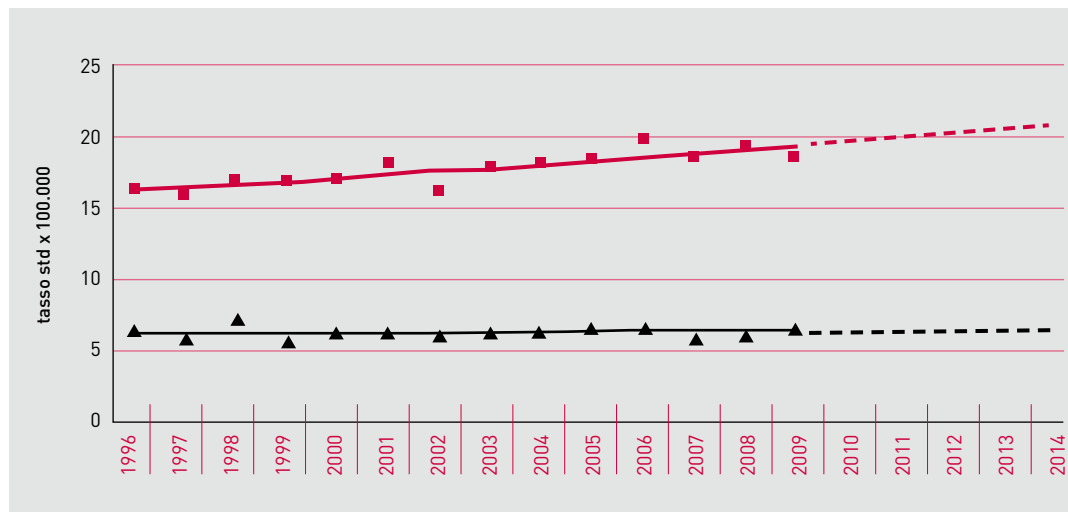
**FIGURA 22.** Tumore del testicolo.

■ I-APC: 1996-2002: 6,4\* (2,7; 10,1) 2002-2014: 0,3 (-2,2; 2,9)

▲ M-APC: 1996-2009: -2,4 (-7; 2,5)



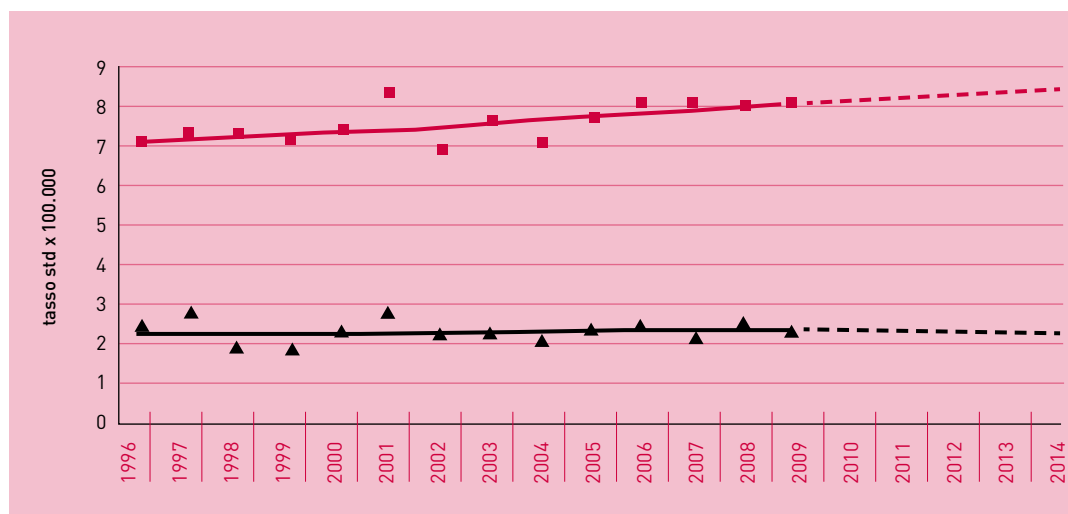
## TUMORE DEL RENE E DELLE VIE URINARIE



**FIGURA 23A.** Tumore del rene e delle vie urinarie\*, maschi.

■ I-APC: 1996-2014: 1,4\* (0,8; 1,9)

▲ M-APC: 1996-2014: 0,2 (-0,6; 1,1)



**FIGURA 23B.** Tumore del rene e delle vie urinarie\*, femmine.

■ I-APC: 1996-2014: 0,9\* (0,2; 1,7)

▲ M-APC: 1996-2014: 0,4 (-1,1; 2)



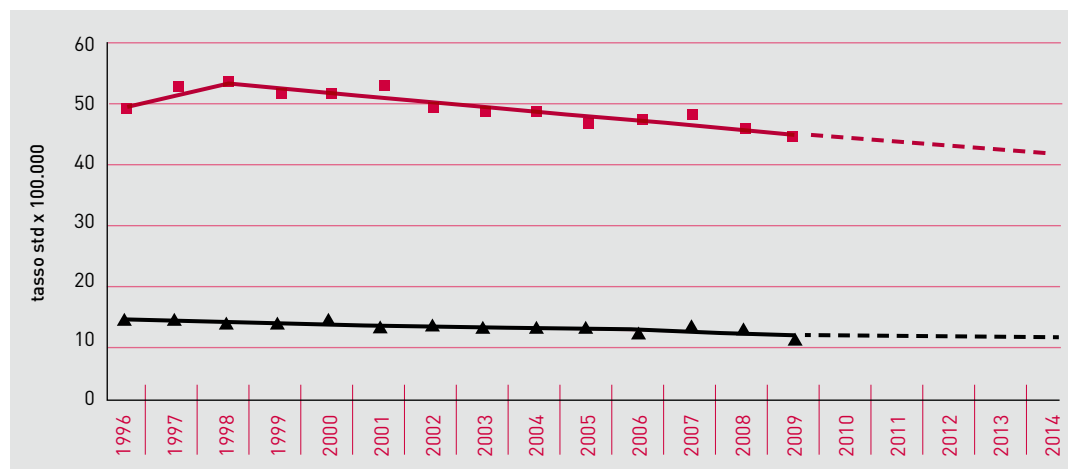
AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.

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

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



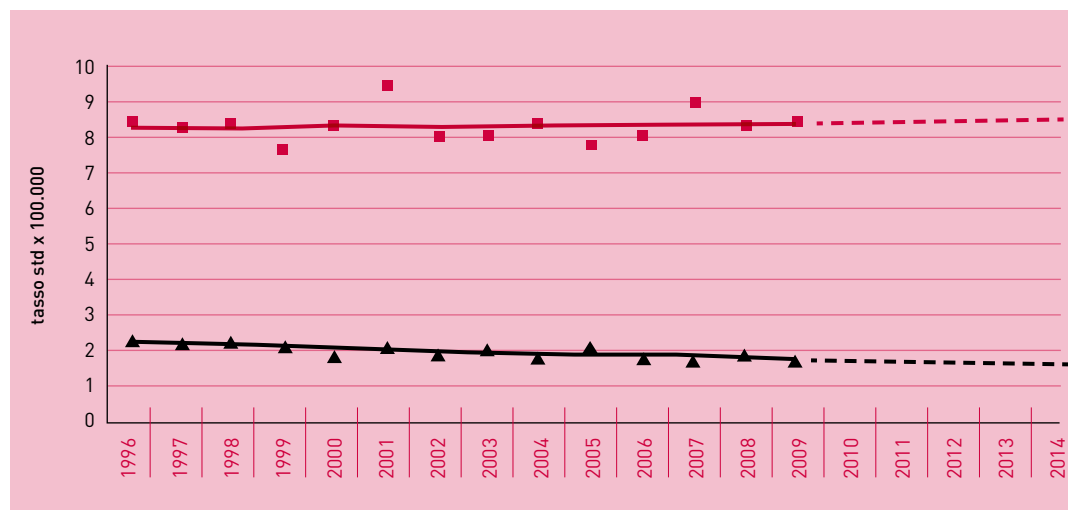
## TUMORE DELLA VESCICA



**FIGURA 24A.** Tumore della vescica, maschi.

■ I-APC: 1996-1998: 3,6 (-30,8; 11,6) 1998-2014: -1,5\* (-2; -1)

▲ M-APC: 1996-2014: -1,4 (-2,1; -0,7)



**FIGURA 24B.** Tumore della vescica, femmine.

■ I-APC: 1996-2014: 0,1 (-0,7; 1)

▲ M-APC: 1996-2014: -1,9\* (-3; -0,7)

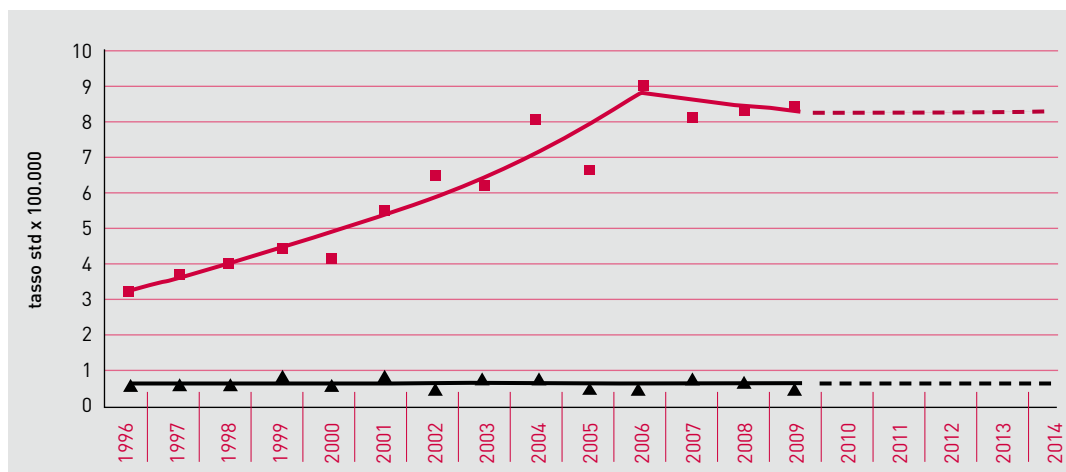


AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.

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



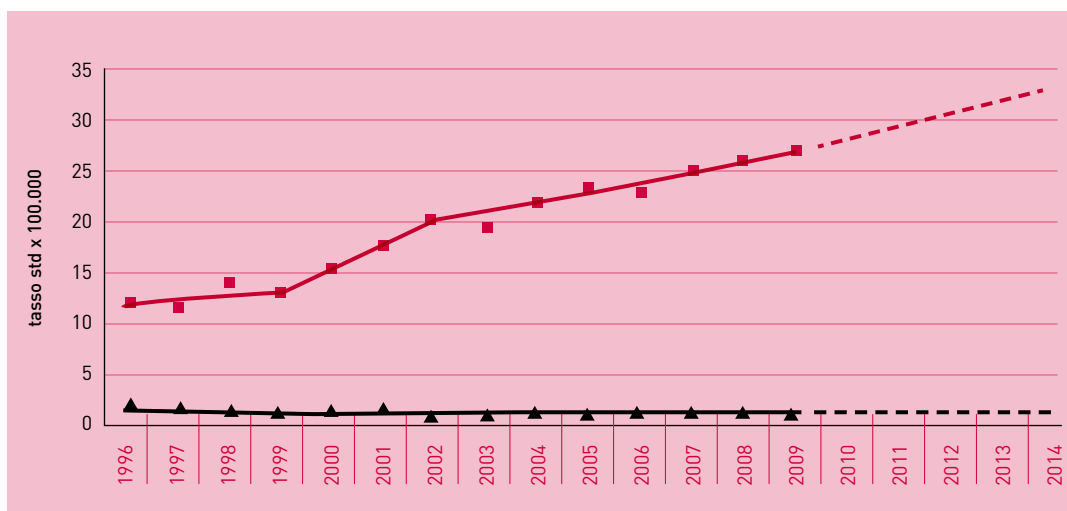
## TUMORE DELLA TIROIDE



**FIGURA 25A.** Tumore della tiroide, maschi.

■ I-APC: 1996-2006: 10,2\* (7,4; 13,0) 2006-2014: -1,8 (-12,6; 10,3)

▲ M-APC: 1996-2014: -0,1 (-3; 2,9)



**FIGURA 25B.** Tumore della tiroide, femmine.

■ I-APC: 1996-1999: 3,6 (-5,4; 13,4) 1999-2002: 15,1 (-2,2; 35,5) 2002-20014: 4,3\* (2,5; 6,1)

▲ M-APC: 1996-2014: -1,3 (-4,1; 1,6)



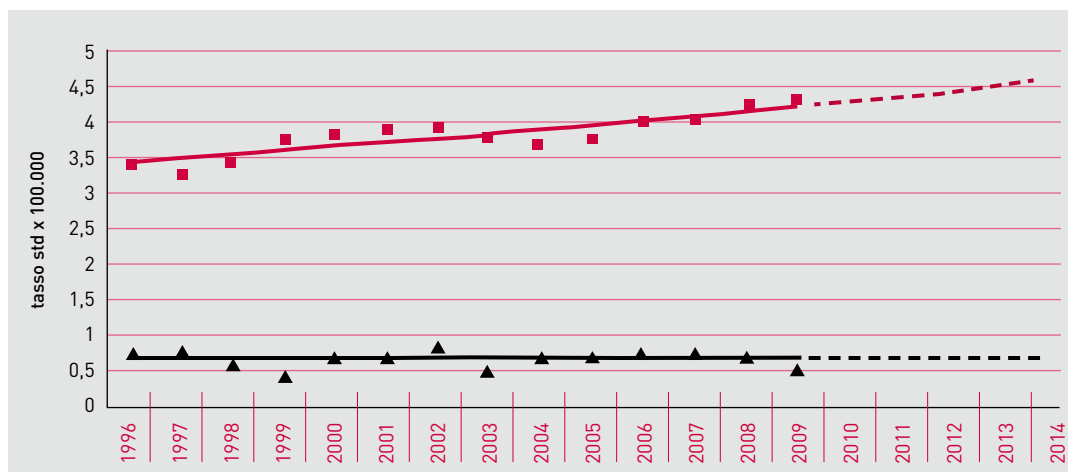
AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.

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





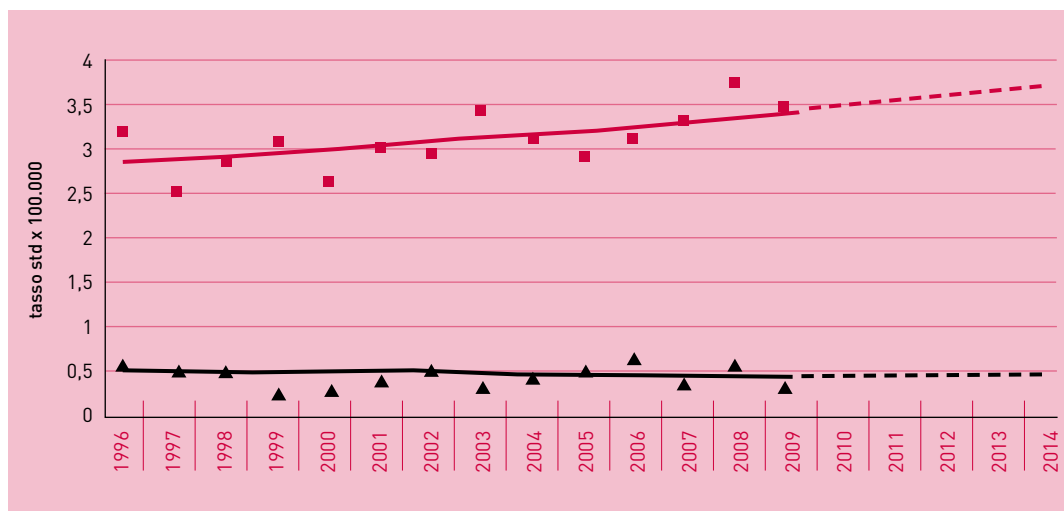
## LINFOMA DI HODGKIN



**FIGURA 26A.** Linfoma di Hodgkin, maschi.

■ I-APC: 1996-2014: 1,6\* (1,1; 2,1)

▲ M-APC: 1996-2014: -0,1 (-3,1; 3,1)



**FIGURA 26B.** Linfoma di Hodgkin, femmine.

■ I-APC: 1996-2014: 1,5\* (0,3; 2,7)

▲ M-APC: 1996-2014: -1,1 (-4,5; 2,4)

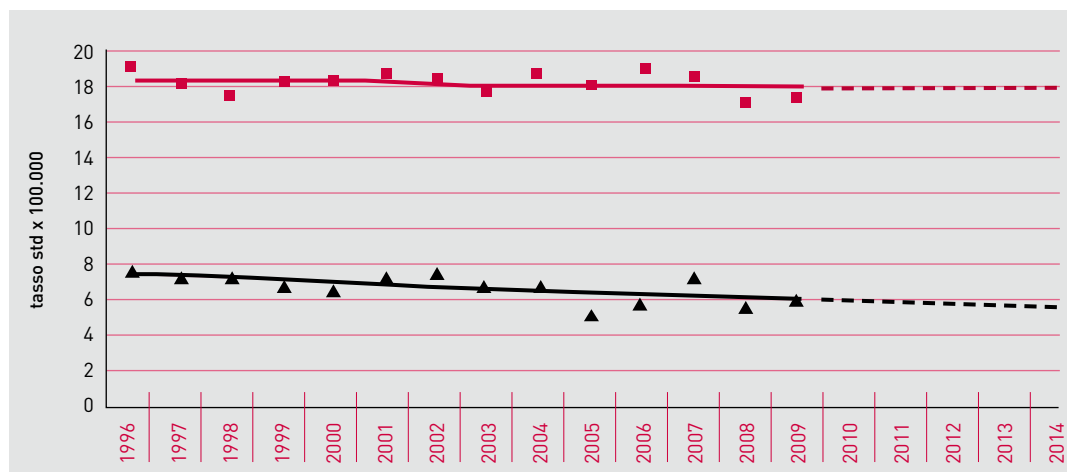


AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.

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



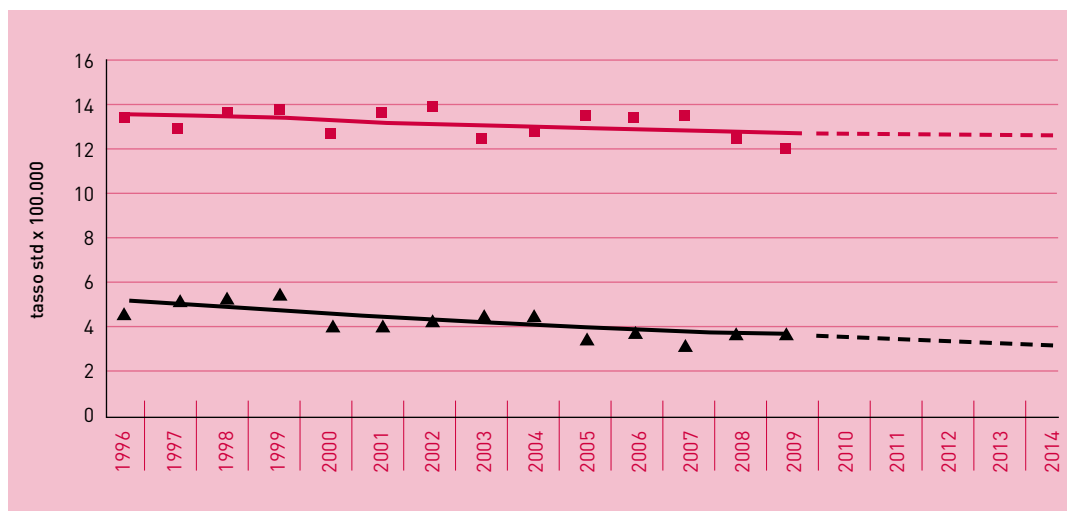
## LINFOMA NON-HODGKIN



**FIGURA 27A.** Linfoma non-Hodgkin, maschi.

■ I-APC: 1996-2014:  $-0,2$  ( $-0,7$ ;  $0,3$ )

▲ M-APC: 1996-2014:  $-1,4^*$  ( $-3$ ;  $-0,4$ )



**FIGURA 27B.** Linfoma non-Hodgkin, femmine.

■ I-APC: 1996-2014:  $-0,6$  ( $-1,1$ ;  $0$ )

▲ M-APC: 1996-2014:  $-2,8^*$  ( $-4,1$ ;  $-1,5$ )



AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.

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



## LEUCEMIA

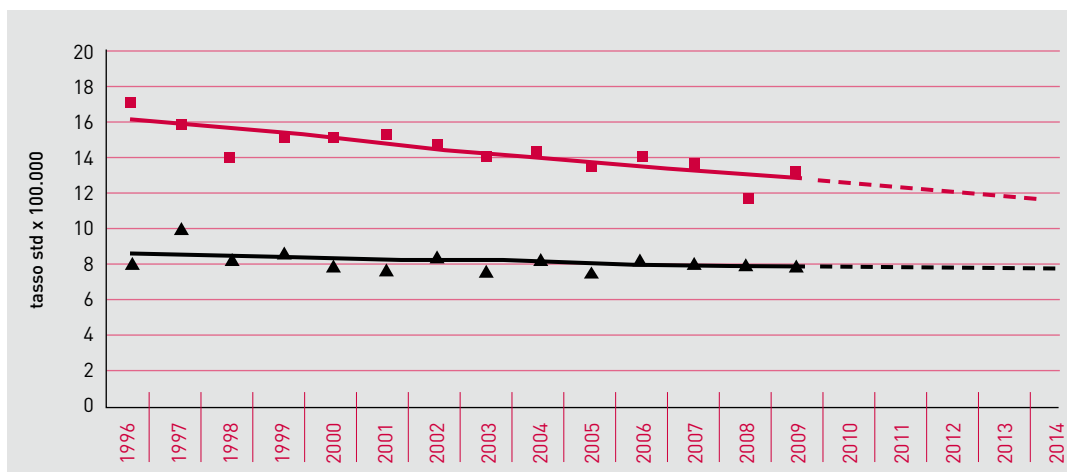


FIGURA 28A. Leucemia, maschi.

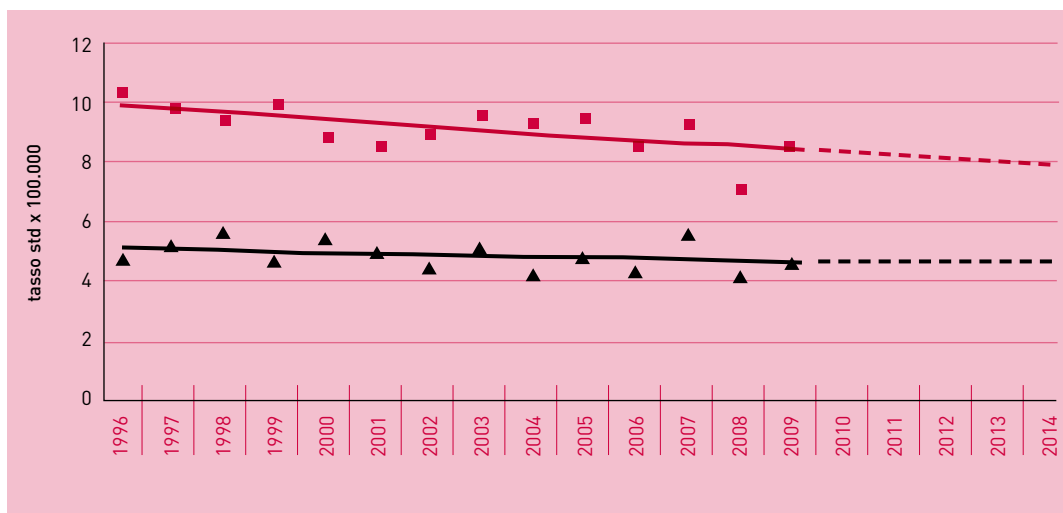
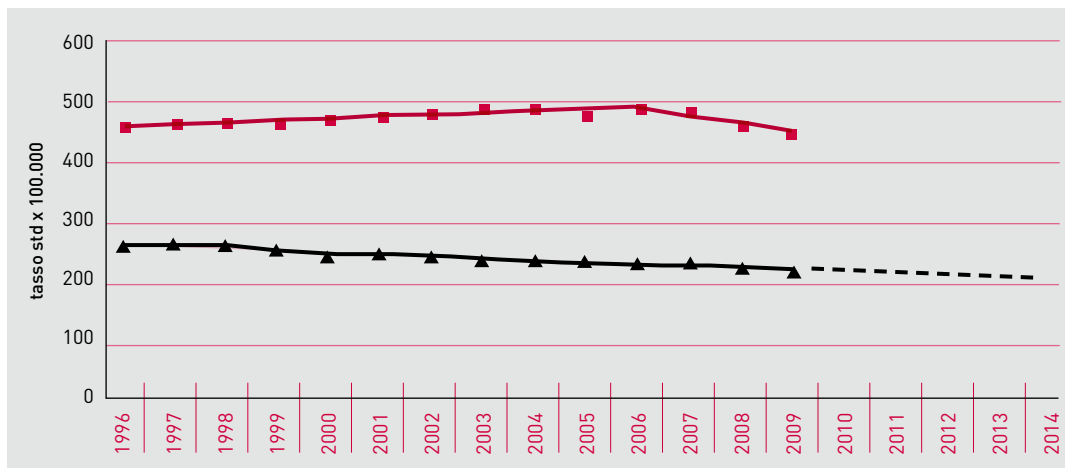
■ I-APC: 1996-2014:  $-1,8^*$  ( $-2,5$ ;  $-1$ )▲ M-APC: 1996-2014:  $-0,7$  ( $-1,6$ ;  $0,2$ )

FIGURA 28B. Leucemia, femmine.

■ I-APC: 1996-2014:  $-1,2^*$  ( $-2,2$ ;  $-0,3$ )▲ M-APC: 1996-2014:  $-0,7$  ( $-2$ ;  $0,6$ )



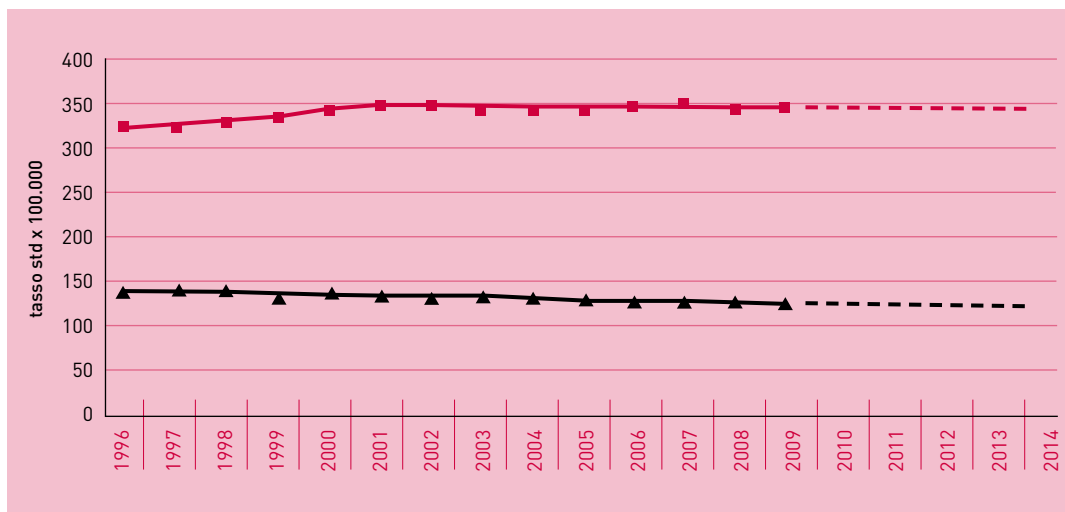
## TUTTI I TUMORI



**FIGURA 29A.** Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute, maschi.

■ I-APC: 1996-2006: 0,7 (0,5; 1,0) 2006-2014: -2,8\* (-4,4; -1,1)

▲ M-APC: 1996-2014: -1,4\* (-1,7; -1,2)



**FIGURA 29B.** Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute, femmine.

■ I-APC: 1996-2001: 1,5\* (1,0; 2,1) 2001-2014: 0 (-0,2; 0,3)

▲ M-APC: 1996-2014: -0,8\* (-1; -0,5)



AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.

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

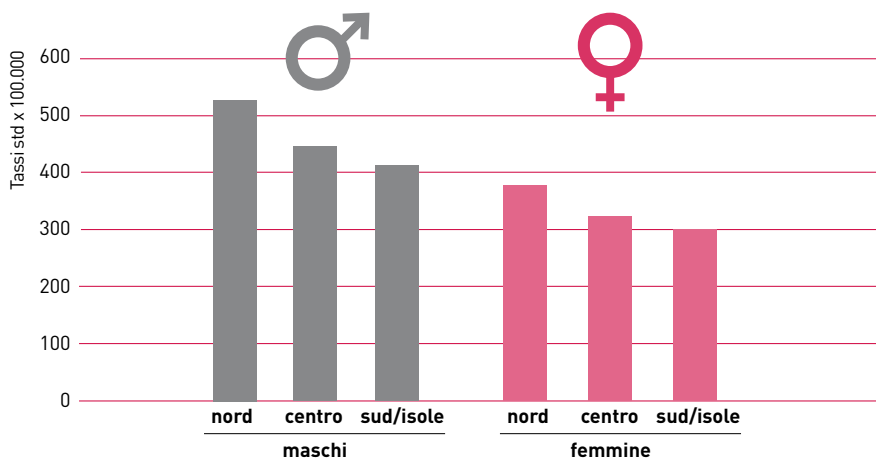


## 4 Confronti geografici nazionali

I confronti geografici presentati in questo paragrafo sono basati sui dati Airtum 2007-2010. L'Italia presenta un quadro dell'oncologia ancora eterogeneo per i principali indicatori epidemiologici: incidenza, prevalenza, mortalità e sopravvivenza, con variazioni che solitamente seguono un andamento Nord-Sud.

### Incidenza

Per quanto riguarda l'incidenza, in entrambi i sessi, si osserva ancora un forte gradiente geografico con livelli che si riducono dal Nord al Sud. Più precisamente il tasso d'incidenza standardizzato (sulla popolazione europea) è, per il totale dei tumori, tra gli uomini più basso del 14% al Centro e del 20% al Sud rispetto al Nord e del 10% e del 19% per quanto riguarda le donne, figura 30. Questo gradiente può riconoscere varie cause, legate sia a modelli di vita propri di un passato ancora compatibile con la latenza oncologica sia con una minore



**FIGURA 30.** AIRTUM 2007-2010. Tutti i tumori, esclusi i tumori epiteliali della cute. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso.

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

Attualmente la tendenza all'uniformazione riproduce un modello comune di



| Incidenza                                    | Maschi |        |           | Femmine |        |           |
|----------------------------------------------|--------|--------|-----------|---------|--------|-----------|
|                                              | Nord   | Centro | Sud/isole | Nord    | Centro | Sud/isole |
| Vie aerodigestive superiori                  | 21.8   | 15.5   | 18.5      | 5.0     | 3.1    | 3.4       |
| Esofago                                      | 4.9    | 2.0    | 2.6       | 1.2     | 0.8    | 0.6       |
| Stomaco                                      | 23.5   | 23.6   | 15.9      | 11.6    | 13.1   | 7.9       |
| Colon                                        | 69.1   | 72.2   | 53.1      | 42.6    | 41.3   | 34.1      |
| Retto                                        | 48.1   | 47.1   | 35.1      | 30.5    | 28.1   | 23.6      |
| Colon-retto                                  | 21.0   | 25.1   | 18.0      | 12.1    | 13.2   | 10.5      |
| Fegato                                       | 22.0   | 14.0   | 20.0      | 6.6     | 4.7    | 7.1       |
| Colecisti e vie biliari                      | 4.3    | 3.5    | 4.9       | 4.0     | 4.3    | 4.9       |
| Pancreas                                     | 14.7   | 12.0   | 10.6      | 11.1    | 8.5    | 7.8       |
| Polmone                                      | 71.5   | 64.8   | 66.7      | 22.4    | 18.8   | 13.3      |
| Osso                                         | 1.2    | 0.9    | 1.1       | 0.8     | 1.1    | 0.7       |
| Cute (melanomi)                              | 14.9   | 12.2   | 7.7       | 13.9    | 12.2   | 6.8       |
| Cute (non melanomi)                          | 0.0    | 0.0    | 0.0       | 0.0     | 0.0    | 0.0       |
| Mesotelioma                                  | 3.1    | 1.9    | 2.0       | 1.1     | 0.2    | 0.4       |
| S. di Kaposi                                 | 1.6    | 0.4    | 1.7       | 0.3     | 0.1    | 0.6       |
| Tessuti molli                                | 2.8    | 2.6    | 2.4       | 2.1     | 1.3    | 2.0       |
| Mammella                                     | 1.1    | 1.3    | 1.1       | 123.4   | 103.8  | 93.1      |
| Utero cervice                                | 0.0    | 0.0    | 0.0       | 6.3     | 6.8    | 5.8       |
| Utero corpo                                  | 0.0    | 0.0    | 0.0       | 18.7    | 17.6   | 16.5      |
| Ovaio                                        | 0.0    | 0.0    | 0.0       | 12.0    | 10.6   | 10.8      |
| Prostata                                     | 105.9  | 81.4   | 65.0      | 0.0     | 0.0    | 0.0       |
| Testicolo                                    | 7.1    | 6.2    | 6.1       | 0.0     | 0.0    | 0.0       |
| Rene, vie urinarie*                          | 21.9   | 19.0   | 12.9      | 9.4     | 8.2    | 5.2       |
| Parenchima                                   | 18.7   | 16.8   | 10.9      | 8.4     | 7.3    | 4.7       |
| Pelvi e vie urinarie                         | 3.2    | 2.2    | 2.0       | 1.1     | 0.9    | 0.5       |
| Vescica**                                    | 47.6   | 37.2   | 51.9      | 9.0     | 6.9    | 8.4       |
| Sistema nervoso centrale                     | 8.9    | 8.5    | 7.8       | 6.3     | 5.2    | 6.0       |
| Tiroide                                      | 7.1    | 9.1    | 7.9       | 21.1    | 27.3   | 25.6      |
| Linfoma di Hodgkin                           | 3.9    | 4.3    | 3.8       | 3.4     | 3.6    | 3.3       |
| Linfoma non-Hodgkin                          | 18.8   | 16.7   | 15.0      | 13.5    | 13.2   | 10.1      |
| Mieloma                                      | 7.2    | 6.6    | 4.8       | 5.0     | 3.5    | 3.8       |
| Leucemie                                     | 12.6   | 12.8   | 12.4      | 8.0     | 8.2    | 8.2       |
| Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute | 514.4  | 441.5  | 412.6     | 373.4   | 336.4  | 300.7     |

**TABELLA 17.** AIRTUM: AIRTUM 2007-2010. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso (x 100.000).

\* comprende rene, pelvi e uretere. \*\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

tipo occidentale che porterà a una maggiore uniformazione dei livelli di incidenza. Parte delle differenze possono essere legate anche al fatto che sempre al Sud, per alcune sedi tumorali, c'è una minore diffusione di programmi di screening (mammella, colon) o di campagne di diagnosi precoce (es. melano-



| Incidenza                                    | Maschi |      | Femmine |      |
|----------------------------------------------|--------|------|---------|------|
|                                              | Centro | Sud  | Centro  | Sud  |
| Vie aerodigestive superiori                  | -29%   | -15% | -38%    | -32% |
| Esofago                                      | -59%   | -47% | -33%    | -50% |
| Stomaco                                      | 0.4%   | -32% | 13%     | -32% |
| Colon                                        | 4%     | -23% | -3%     | -20% |
| Retto                                        | -2%    | -27% | -8%     | -23% |
| Colon-retto                                  | 20%    | -14% | 9%      | -13% |
| Fegato                                       | -36%   | -9%  | -29%    | 8%   |
| Colecisti e vie biliari                      | -19%   | 14%  | 8%      | 23%  |
| Pancreas                                     | -18%   | -28% | -23%    | -30% |
| Polmone                                      | -9%    | -7%  | -16%    | -41% |
| Osso                                         | -25%   | -8%  | 38%     | -13% |
| Cute (melanomi)                              | -18%   | -48% | -12%    | -51% |
| Cute (non melanomi)                          |        |      |         |      |
| Mesotelioma                                  | -39%   | -35% | -82%    | -64% |
| S. di Kaposi                                 | -75%   | 6%   | -67%    | 100% |
| Tessuti molli                                | -7%    | -14% | -38%    | -5%  |
| Mammella                                     | 18%    | 0%   | -16%    | -25% |
| Utero cervice                                |        |      | 8%      | -8%  |
| Utero corpo                                  |        |      | -6%     | -12% |
| Ovaio                                        |        |      | -12%    | -10% |
| Prostata                                     | -23%   | -39% |         |      |
| Testicolo                                    | -13%   | -14% |         |      |
| Rene, vie urinarie*                          | -13%   | -41% | -13%    | -45% |
| Parenchima                                   | -10%   | -42% | -13%    | -44% |
| Pelvi e vie urinarie                         | -31%   | -38% | -18%    | -55% |
| Vescica**                                    | -22%   | 9%   | -23%    | -7%  |
| Sistema nervoso centrale                     | -4%    | -12% | -17%    | -5%  |
| Tiroide                                      | 28%    | 11%  | 29%     | 21%  |
| Linfoma di Hodgkin                           | 10%    | -3%  | 6%      | -3%  |
| Linfoma non-Hodgkin                          | -11%   | -20% | -2%     | -25% |
| Mieloma                                      | -8%    | -33% | -30%    | -24% |
| Leucemie                                     | 2%     | -2%  | 2%      | 2%   |
| Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute | -14%   | -20% | -10%    | -19% |

**TABELLA 18.** AIRTUM 2007-2010. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso (x 100.000). Differenze percentuali rispetto al Nord.

\* comprende rene, pelvi e uretere. \*\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.



ma). Il dato medio è confermato per molti tumori per i quali la frequenza al netto dell'invecchiamento è superiore al Nord rispetto al Sud, in entrambi i sessi (tabelle 17 e 18).

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

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

## Mortalità

---

Anche per quanto riguarda la mortalità, il netto gradiente Nord-Sud, osservato negli anni precedenti, si sta man mano ridimensionando, con una tendenza verso l'allineamento, per effetto dei trend di mortalità che globalmente si stanno riducendo al Nord e al Centro mentre restano stabili al Sud (tabella 19).

Attualmente, per la totalità dei tumori, si osserva un quadro simile a quello dell'incidenza con valori inferiori di circa il 10% al Centro e del 15% al Sud in entrambi i sessi rispetto al Nord, mentre le differenze fra Centro e Sud sono più sfumate (tabella 20).

## 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 21.

## 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 22).

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/isole | Nord    | Centro | Sud/isole |
| Vie aerodigestive superiori                  | 9.0    | 8.3    | 7.5       | 1.7     | 1.2    | 1.1       |
| Esofago                                      | 4.3    | 2.2    | 2.3       | 0.9     | 0.4    | 0.6       |
| Stomaco                                      | 15.9   | 16.3   | 10.8      | 7.4     | 8.4    | 5.5       |
| Colon-retto                                  | 23.4   | 23.9   | 20.0      | 13.7    | 14.2   | 12.5      |
| Colon                                        | 17.2   | 18.3   | 15.6      | 10.3    | 11.0   | 10.4      |
| Retto                                        | 6.2    | 5.5    | 4.4       | 3.4     | 3.1    | 2.1       |
| Fegato                                       | 16.7   | 11.0   | 15.2      | 5.5     | 5.4    | 6.5       |
| Colecisti e vie biliari                      | 3.4    | 2.8    | 3.0       | 3.2     | 2.9    | 3.2       |
| Pancreas                                     | 13.1   | 10.1   | 10.0      | 9.6     | 7.4    | 6.6       |
| Polmone                                      | 61.3   | 53.5   | 55.7      | 16.4    | 13.3   | 10.1      |
| Osso                                         | 0.6    | 1.0    | 0.9       | 0.5     | 0.5    | 0.5       |
| Cute (melanomi)                              | 2.5    | 1.9    | 1.9       | 1.5     | 2.0    | 1.3       |
| Cute (non melanomi)                          | 0.7    | 0.7    | 0.7       | 0.3     | 0.3    | 0.4       |
| Mesotelioma                                  | 7.5    | 2.9    | 4.1       | 3.8     | 1.3    | 2.9       |
| S. di Kaposi                                 | 6.3    | 1.7    | 2.3       | 3.1     | 0.4    | 1.8       |
| Tessuti molli                                | 1.1    | 1.1    | 0.8       | 0.9     | 1.0    | 0.6       |
| Mammella                                     | 0.4    | 0.3    | 0.4       | 25.3    | 21.0   | 22.8      |
| Utero cervice                                | 0.0    | 0.0    | 0.0       | 0.9     | 1.1    | 0.8       |
| Utero corpo                                  | 0.0    | 0.0    | 0.0       | 1.5     | 1.2    | 0.9       |
| Utero totale                                 | 0.0    | 0.0    | 0.0       | 4.7     | 5.6    | 5.3       |
| Ovaio                                        | 0.0    | 0.0    | 0.0       | 7.3     | 6.3    | 5.7       |
| Prostata                                     | 15.4   | 15.4   | 13.5      | 0.0     | 0.0    | 0.0       |
| Testicolo                                    | 0.2    | 0.1    | 0.4       | 0.0     | 0.0    | 0.0       |
| Rene, vie urinarie                           | 6.5    | 6.3    | 4.1       | 2.4     | 2.2    | 1.4       |
| Vescica                                      | 9.3    | 10.6   | 11.7      | 1.7     | 1.7    | 1.5       |
| Sistema nervoso centrale                     | 5.8    | 7.8    | 5.8       | 3.7     | 4.5    | 4.0       |
| Tiroide                                      | 0.5    | 0.5    | 0.5       | 0.6     | 0.4    | 0.6       |
| Linfoma di Hodgkin                           | 0.5    | 0.6    | 0.6       | 0.3     | 0.5    | 0.5       |
| Linfoma non-Hodgkin                          | 6.4    | 5.2    | 5.1       | 3.8     | 3.0    | 3.1       |
| Mieloma                                      | 3.3    | 3.0    | 3.2       | 2.3     | 2.0    | 2.3       |
| Leucemie                                     | 7.2    | 8.9    | 7.8       | 4.1     | 5.0    | 4.6       |
| Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute | 230.7  | 204.8  | 196.9     | 131.7   | 117.5  | 111.1     |

**TABELLA 19.** AIRTUM: AIRTUM 2007-2010. Tassi di mortalità standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso (x 100.000).

| Incidenza                                    | ♂      |            | ♀       |            |
|----------------------------------------------|--------|------------|---------|------------|
|                                              | Maschi |            | Femmine |            |
|                                              | Centro | Sud/Issole | Centro  | Sud/Issole |
| Vie aerodigestive superiori                  | -8%    | -17%       | -29%    | -35%       |
| Esofago                                      | -49%   | -47%       | -56%    | -33%       |
| Stomaco                                      | 3%     | -32%       | 14%     | -26%       |
| Colon-retto                                  | 2%     | -15%       | 4%      | -9%        |
| Colon                                        | 6%     | -9%        | 7%      | 1%         |
| Retto                                        | -11%   | -29%       | -9%     | -38%       |
| Fegato                                       | -34%   | -9%        | -2%     | 18%        |
| Colecisti e vie biliari                      | -18%   | -12%       | -9%     | 0%         |
| Pancreas                                     | -23%   | -24%       | -23%    | -31%       |
| Polmone                                      | -13%   | -9%        | -19%    | -38%       |
| Osso                                         | 67%    | 50%        | 0%      | 0%         |
| Cute (melanomi)                              | -24%   | -24%       | 33%     | -13%       |
| Cute (non melanomi)                          | 0%     | 0%         | 0%      | 33%        |
| Mesotelioma                                  | -61%   | -45%       | -66%    | -24%       |
| S. di Kaposi                                 | -73%   | -63%       | -87%    | -42%       |
| Tessuti molli                                | 0%     | -27%       | 11%     | -33%       |
| Mammella                                     | -25%   | 0%         | -17%    | -10%       |
| Utero cervice                                |        |            | 22%     | -11%       |
| Utero corpo                                  |        |            | -20%    | -40%       |
| Utero totale                                 |        |            | 19%     | 13%        |
| Ovaio                                        |        |            | -14%    | -22%       |
| Prostata                                     | 0%     | -12%       |         |            |
| Testicolo                                    | -50%   | 100%       |         |            |
| Rene, vie urinarie                           | -3%    | -37%       | -8%     | -42%       |
| Vescica                                      | 14%    | 26%        | 0%      | -12%       |
| Sistema nervoso centrale                     | 34%    | 0%         | 22%     | 8%         |
| Tiroide                                      | 0%     | 0%         | -33%    | 0%         |
| Linfoma di Hodgkin                           | 20%    | 20%        | 67%     | 67%        |
| Linfoma non-Hodgkin                          | -19%   | -20%       | -21%    | -18%       |
| Mieloma                                      | -9%    | -3%        | -13%    | 0%         |
| Leucemie                                     | 24%    | 8%         | 22%     | 12%        |
| Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute | -11%   | -15%       | -11%    | -16%       |

**TABELLA 20.** AIRTUM: AIRTUM 2007-2010. Tassi di mortalità standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso (x 100.000). Differenze percentuali rispetto al Nord.



| Mortalità                                    | Maschi     |          |        |     | Femmine    |          |        |     |
|----------------------------------------------|------------|----------|--------|-----|------------|----------|--------|-----|
|                                              | Nord-Ovest | Nord-Est | Centro | Sud | Nord-Ovest | Nord-Est | Centro | Sud |
| Vie aerodigestive superiori                  | 56         | 54       | 57     | 55  | 55         | 57       | 58     | 58  |
| Esofago                                      | 11         | 12       | 10     | 8   | 15         | 16       | -      | 5   |
| Stomaco                                      | 32         | 30       | 30     | 27  | 34         | 37       | 37     | 33  |
| Colon-retto                                  | 57         | 60       | 58     | 56  | 60         | 60       | 61     | 56  |
| Colon                                        | 58         | 60       | 60     | 58  | 60         | 61       | 62     | 56  |
| Retto                                        | 56         | 59       | 56     | 53  | 59         | 58       | 60     | 56  |
| Fegato                                       | 17         | 15       | 14     | 15  | 18         | 15       | 17     | 14  |
| Colecisti e vie biliari                      | 17         | 17       | 18     | 15  | 18         | 16       | 15     | 14  |
| Pancreas                                     | 7          | 5        | 6      | 6   | 9          | 8        | 10     | 8   |
| Polmone                                      | 13         | 14       | 14     | 11  | 17         | 17       | 19     | 15  |
| Osso                                         | 42         | 50       | 55     | 55  | 56         | 63       | 63     | 60  |
| Cute (melanomi)                              | 84         | 82       | 82     | 73  | 90         | 89       | 88     | 82  |
| Mesotelioma                                  | 7          | 7        | 8      | 15  | 7          | 10       | 16     | 10  |
| S. 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 21.** Sopravvivenza (%) relativa standardizzata 5 anni dopo la diagnosi per alcune delle principali sedi tumorali, per area geografica (periodo di incidenza 2000-2004, Airtum pool). Da AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza. Epidemiol Prev 2011; 26(5-6): Suppl. 1

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



| Mortalità                                    | Maschi     |          |        |      | Femmine    |          |        |      |
|----------------------------------------------|------------|----------|--------|------|------------|----------|--------|------|
|                                              | Nord-Ovest | Nord-Est | Centro | Sud  | Nord-Ovest | Nord-Est | Centro | Sud  |
| Vie aerodigestive superiori                  | 356        | 359      | 306    | 225  | 92         | 91       | 76     | 52   |
| Esofago                                      | 12         | 19       | 7      | 5    | 4          | 6        | 3      | 1    |
| Stomaco                                      | 141        | 168      | 215    | 73   | 107        | 142      | 166    | 53   |
| Colon                                        | 448        | 439      | 442    | 216  | 435        | 411      | 398    | 203  |
| Retto                                        | 210        | 197      | 252    | 121  | 183        | 155      | 199    | 97   |
| Fegato                                       | 62         | 53       | 38     | 52   | 26         | 21       | 16     | 24   |
| Colecisti e vie biliari                      | 16         | 12       | 14     | 11   | 22         | 17       | 18     | 16   |
| Pancreas                                     | 22         | 19       | 16     | 12   | 20         | 20       | 16     | 12   |
| Polmone                                      | 250        | 212      | 223    | 156  | 83         | 72       | 68     | 34   |
| Osso                                         | 18         | 13       | 17     | 19   | 26         | 19       | 30     | 18   |
| Cute (melanomi)                              | 169        | 150      | 136    | 60   | 213        | 207      | 176    | 77   |
| Mesotelioma                                  | 7          | 6        | 3      | 4    | 5          | 2        | 1      | 2    |
| S. di Kaposi                                 | 28         | 15       | 12     | 16   | 9          | 5        | 4      | 10   |
| Tessuti molli                                | 50         | 44       | 39     | 32   | 40         | 39       | 35     | 29   |
| Mammella                                     |            |          |        |      | 2331       | 2052     | 1795   | 1151 |
| Utero cervice                                |            |          |        |      | 222        | 194      | 175    | 140  |
| Utero corpo                                  |            |          |        |      | 367        | 338      | 346    | 227  |
| Ovaio                                        |            |          |        |      | 149        | 133      | 142    | 98   |
| Prostata                                     | 1117       | 1016     | 833    | 393  |            |          |        |      |
| Testicolo                                    | 152        | 136      | 127    | 98   |            |          |        |      |
| Rene                                         | 237        | 238      | 239    | 95   | 126        | 142      | 129    | 65   |
| Vescica**                                    | 685        | 617      | 717    | 582  | 166        | 161      | 164    | 107  |
| Sistema nervoso centrale                     | 50         | 49       | 58     | 49   | 42         | 47       | 61     | 57   |
| Tiroide                                      | 64         | 70       | 68     | 56   | 186        | 237      | 215    | 210  |
| Linfoma di Hodgkin                           | 97         | 76       | 80     | 79   | 69         | 65       | 63     | 57   |
| Linfomi non-Hodgkin                          | 211        | 194      | 163    | 126  | 196        | 189      | 154    | 122  |
| Mieloma                                      | 42         | 45       | 41     | 30   | 34         | 45       | 40     | 27   |
| Leucemie                                     | 112        | 93       | 88     | 96   | 81         | 78       | 73     | 80   |
| Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute | 4325       | 3988     | 3813   | 2502 | 5158       | 4875     | 4525   | 2988 |

**TABELLA 22.** Prevalenza completa (x 100.000 abitanti) per alcune delle principali sedi tumorali, per area geografica (Stima al 1.1.2006, Airtum pool). SNC: sistema nervoso centrale. Da AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2010: La prevalenza dei tumori in Italia: persone che convivono con un tumore, lungosopravvissenti e guariti. Epidemiol Prev 2010; 34(5-6): Suppl. 2

## 5 Confronti geografici internazionali

Il confronto dei principali indicatori epidemiologici dell'oncologia italiana con quelli di altri Paesi permette di identificare, attraverso delle specificità, le priorità del nostro Sistema sanitario. Non è casuale la scelta di confrontarsi con Paesi molto sviluppati, di tipo occidentale, a noi simili per lo stile di vita e che sono di riferimento per la qualità dell'assistenza sanitaria.

Si confrontano: incidenza, sopravvivenza e prevalenza del complesso dei tumori e delle sedi oncologiche principali nei due sessi.

L'**incidenza** dei tumori dipende da un complesso bilancio fra suscettibilità genetica, esposizione a fattori di rischio individuali, ambientali, professionali e a fattori protettivi ed anche dalla diffusione di attività di diagnosi precoce o di screening. La sopravvivenza è legata alla diagnosi ed alla disponibilità e applicazione di efficaci protocolli terapeutici. La prevalenza infine misura il totale dei pazienti presenti in una popolazione, sia quelli appena diagnosticati che coloro che hanno già completato il trattamento e sono in follow-up clinico anche da molti anni.

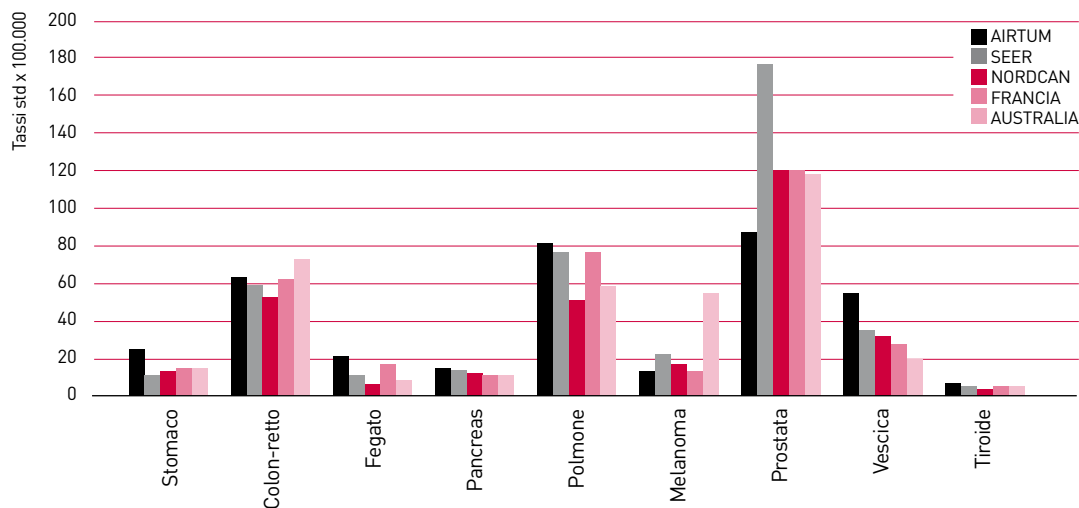
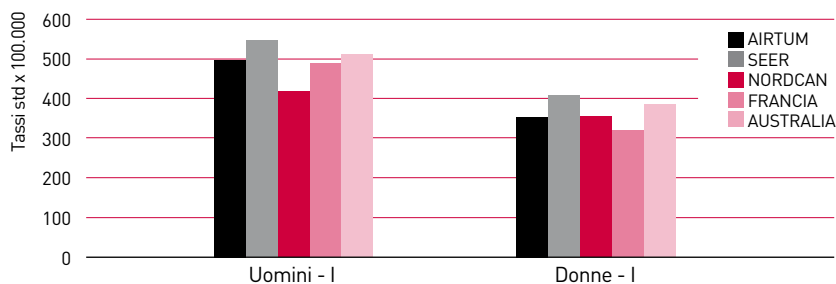
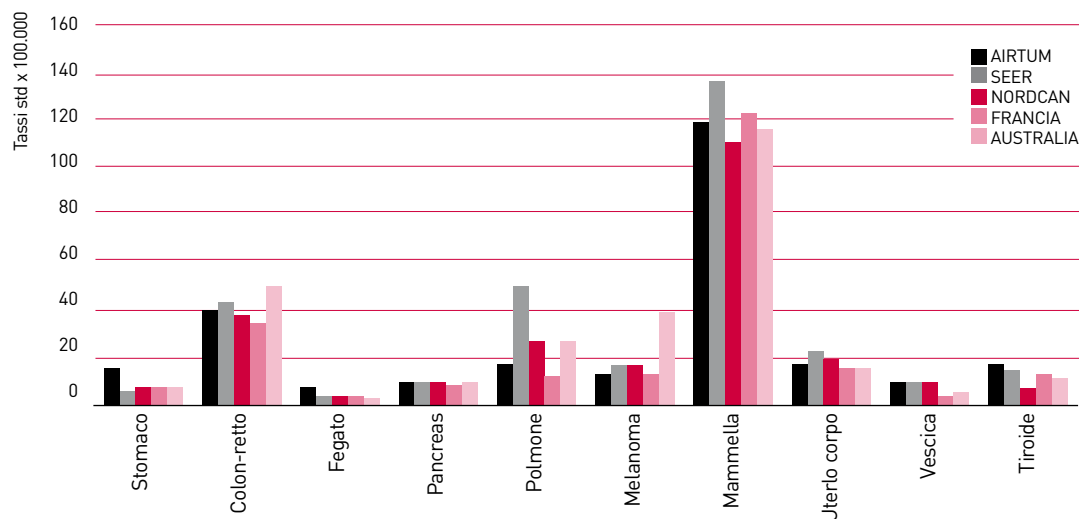
Nelle figure 23 e 24 a e b è confrontata l'incidenza italiana (AIRTUM) per il totale dei tumori e per alcune delle sedi principali (per periodi simili ed escludendo l'effetto della possibile diversa quota di anziani nelle popolazioni), con quella dei Paesi Scandinavi (NORDCAN), del sistema di registrazione dei tumori statunitense (SEER), della Francia e dell'Australia. Le aree considerate sono Paesi con livelli di incidenza tra i più elevati: è infatti noto come l'incidenza dei tumori nel loro complesso abbia i valori più alti, in entrambi i sessi, nei Paesi di tipo occidentale a maggior sviluppo economico.

Per quanto riguarda il complesso dei tumori negli uomini, i tassi di incidenza più elevati sono quelli statunitensi, seguiti dai Paesi nordici e poi, più staccati e omogenei tra di loro Francia, Italia e Australia. L'incidenza italiana è più elevata per lo stomaco, il fegato, il polmone e la vescica ed in misura minore per il tumore del colon-retto, pancreas e tiroide.

Le differenze nel sesso femminile, per il totale dei tumori, sono più contenute con incidenza più elevata nelle donne statunitensi. Anche per le donne si confermano alcuni degli eccessi identificati tra gli uomini, mentre per il tumore del polmone l'effetto dell'esposizione al fumo di tabacco non ha prodotto ancora in Italia i livelli di incidenza del tumore del polmone già presenti in altri Paesi.

**FIGURA 23.**

Confronto geografico dei tassi di incidenza per il totale dei tumori, uomini e donne. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea.

**FIGURA 24A.** Confronto geografico dei tassi di incidenza per i principali tumori, uomini. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea**FIGURA 24B.** Confronto geografico dei tassi di incidenza per i principali tumori, donne. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea

Il secondo parametro a confronto è la **sopravvivenza** – espressa come sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi, che tiene conto – eliminandone l’effetto – delle possibili differenze per età. Per il totale dei tumori (figura 25, pag. 72), nei due sessi, i valori fra i Paesi considerati sono molto omogenei con differenze di pochi punti percentuali. Il quadro sembra dimostrare un’omogeneità nella diffusione dei protocolli diagnostico-terapeutici.

Considerando alcune delle sedi tumorali principali, figure 26a e 26b (pag. 72), la forbice fra Paesi si allarga con i valori più elevati, nei due sessi, negli Stati Uniti d’America.

In Italia la sopravvivenza appare più elevata rispetto agli altri Paesi per i tumori dello stomaco, del fegato e del pancreas. Per i tumori che hanno in media una cattiva prognosi, le variazioni fra Paesi non modifica il quadro generale. Particolarmente elevate in tutti i Paesi e soprattutto negli USA sono le sopravvivenze per quei tumori oggetto di screening e di diagnosi precoce (mammella, melanoma, tiroide, prostata e in misura minore colon-retto). Le differenze osservate per la vescica potrebbero essere legate all’inclusione in alcuni Paesi di forme non infiltranti.

La frequenza con la quale ci si ammala, espressa dall’incidenza, e la durata della malattia, espressa dalla sopravvivenza, contribuiscono entrambe a definire quanti sono i pazienti nella popolazione che richiedono diagnosi e terapia prima e follow-up e trattamento delle recidive poi. Questo parametro è la **prevalenza**.

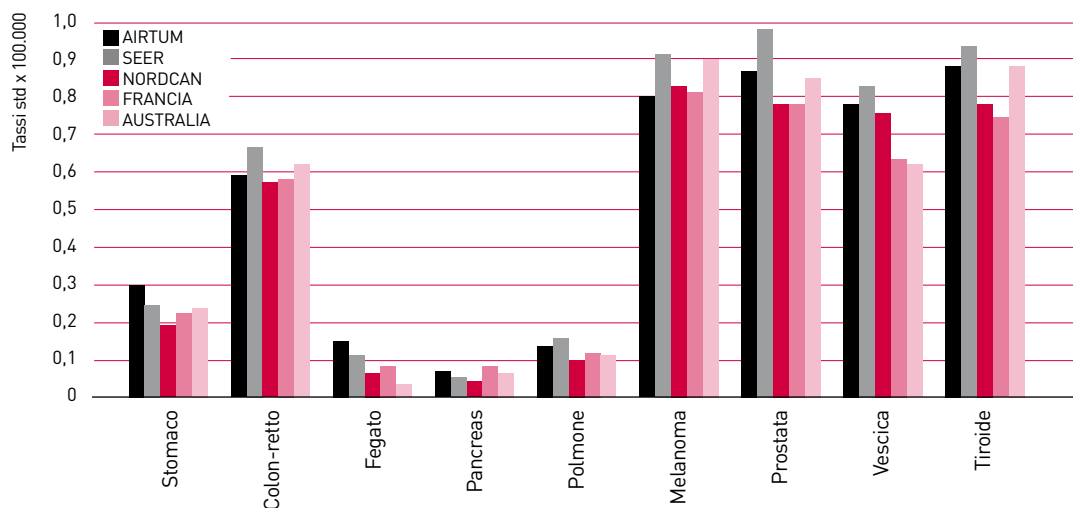
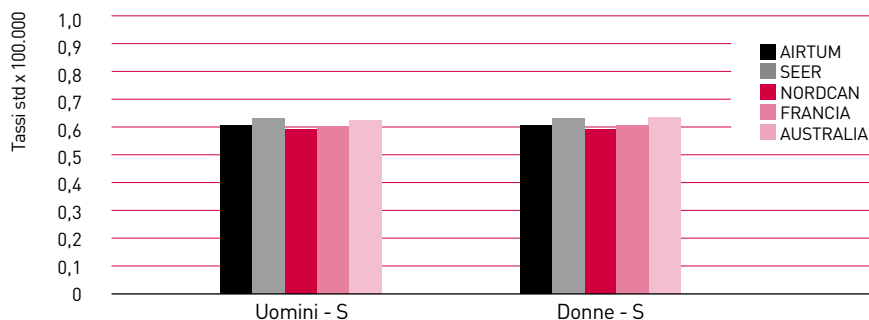
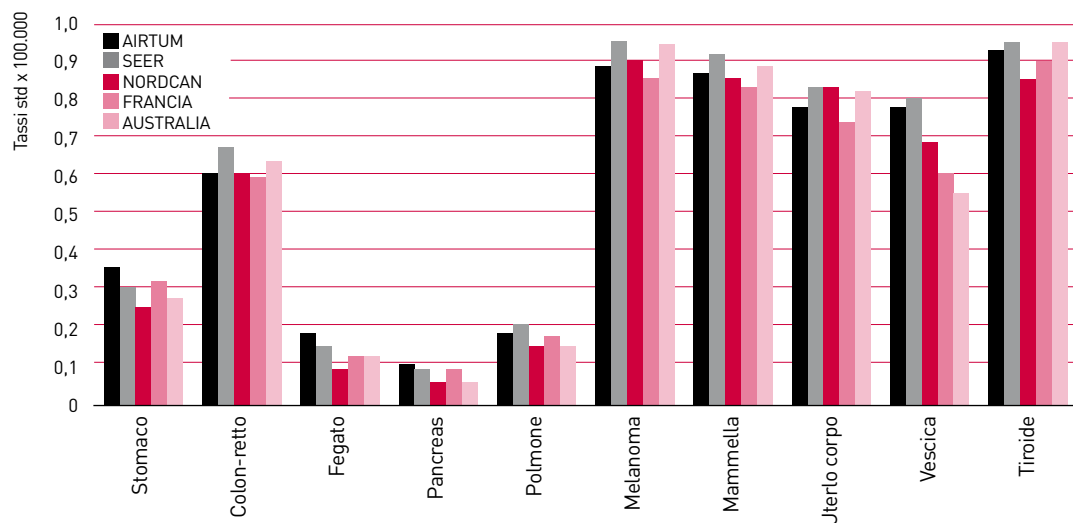
Nella figura 27 (pag. 73) il confronto della prevalenza è fatto su tassi standardizzati per età e mostra, a parità quindi di età, come i valori più elevati del complesso dei tumori e di molte delle sedi principali sia, in entrambi i sessi, a carico degli USA. Si segnala il valore eccezionalmente elevato del melanoma in Australia e della prostata negli USA (figure 28a e 28b).

La standardizzazione per età è necessaria per rendere i confronti corretti, proprio per evitare che le differenze siano attribuite a livelli di esposizione, a fattori cancerogeni o alla diffusione di attività di diagnosi precoce, mentre sono espressione di una diversa composizione per età delle popolazioni. Questo aspetto è particolarmente presente nelle popolazioni a confronto. Infatti l’età media negli USA e in Australia è di 38 anni, con una quota di soggetti ultrasessantacinquenni del 13% sul totale della popolazione, in Francia e nei Paesi Nordici l’età media è di 40 anni, con il 17% di 65+enni mentre l’Italia è la popolazione più anziana con un’età media di 43 anni e con il 20% di ultrasessantacinquenni<sup>2</sup>.



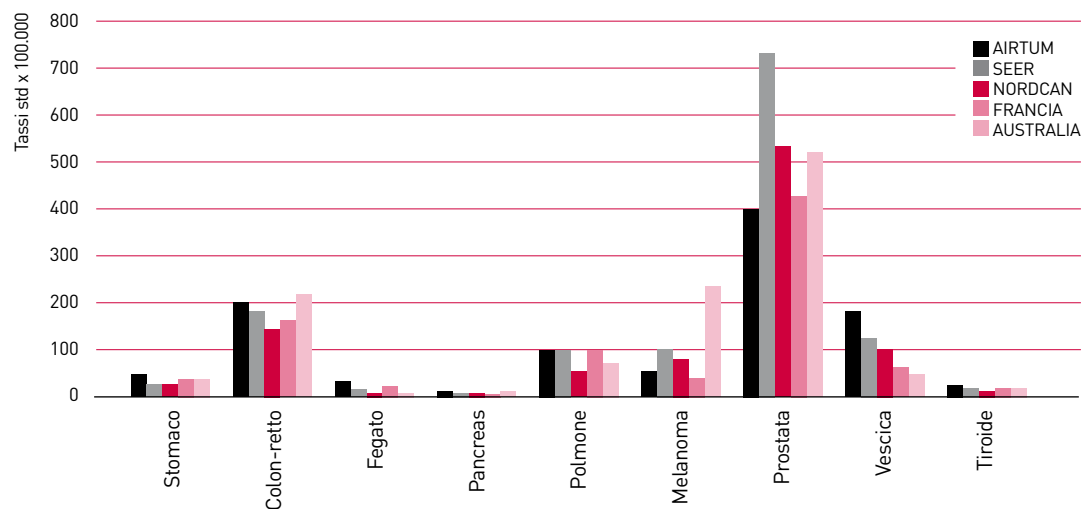
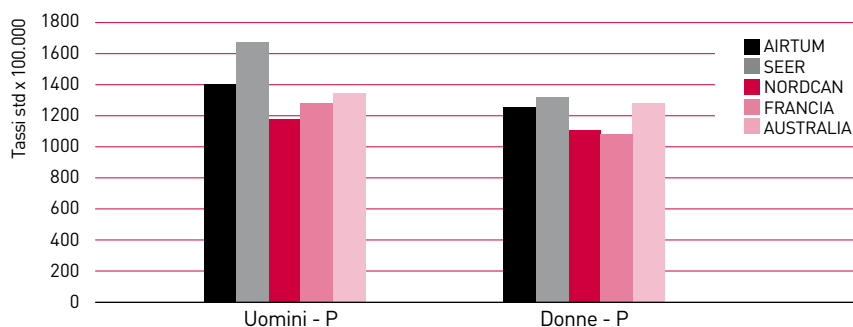
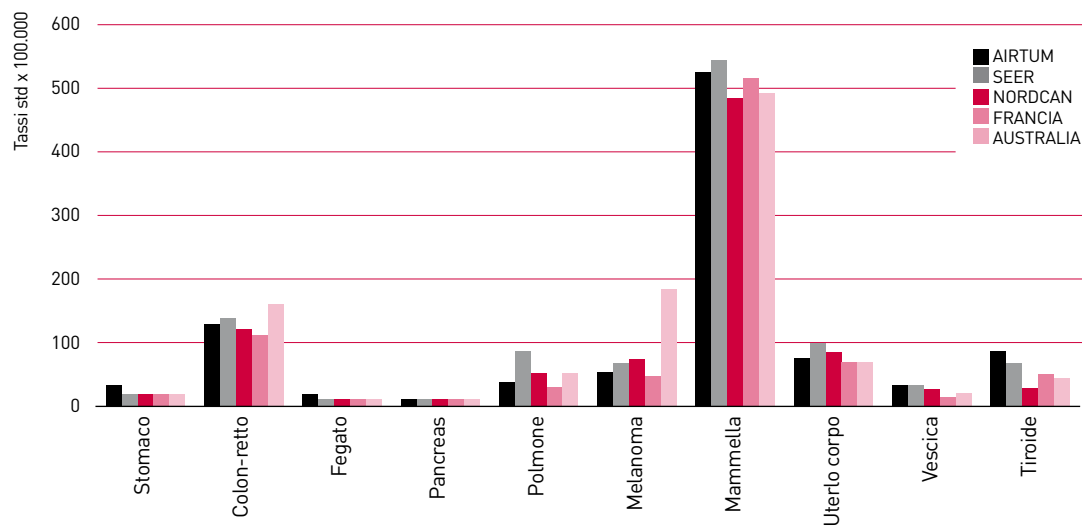
**FIGURA 25.**

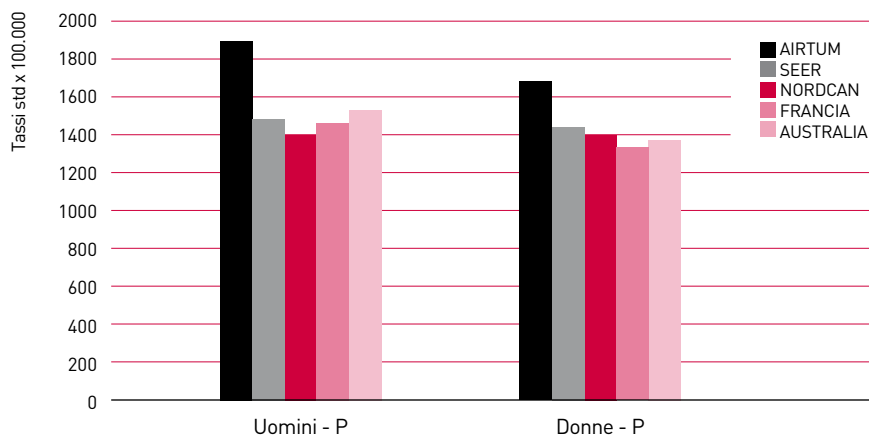
Confronto geografico della sopravvivenza relativa a 5 anni per il totale dei tumori, uomini e donne.

**FIGURA 26A.** Confronto geografico della sopravvivenza relativa a 5 anni per i principali tumori, uomini.**FIGURA 26B.** Confronto geografico della sopravvivenza relativa a 5 anni per i principali tumori, donne.

**FIGURA 27.**

Confronto geografico della prevalenza per il totale dei tumori, uomini e donne. Tassi standardizzati per età

**FIGURA 28A.** Confronto geografico della prevalenza per i principali tumori, uomini. Tassi standardizzati per età**FIGURA 28B.** Confronto geografico della prevalenza per i principali tumori, donne. Tassi standardizzati per età



**FIGURA 29.** Confronto geografico della prevalenza per il totale dei tumori, uomini e donne. Tassi grezzi

Se invece consideriamo i tassi di prevalenza grezza, come presentati nella figura 29, il quadro che ne otteniamo, proprio in virtù di una quota molto diversa di anziani nei Paesi a confronto, mostra come il carico assistenziale in Italia, derivato dalla somma dell'incidenza, della sopravvivenza e dell'invecchiamento della popolazione sia molto più elevato, sia per gli uomini che per le donne, rispetto agli altri Paesi.

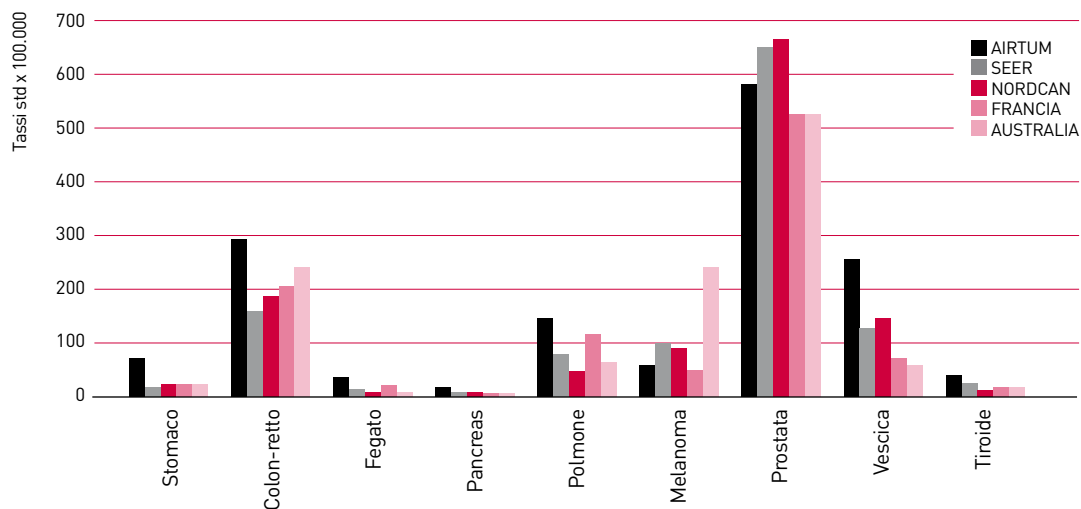
Questo risultato globale di elevati valori di prevalenza oncologica in Italia per gli uomini è confermato, valutando le singole sedi, per lo stomaco, il colon-retto, il polmone e la vescica, figura 30a.

Per le donne la prevalenza grezza è più elevata rispetto agli altri Paesi per i tumori della mammella, oltre che per quelli dello stomaco e del colon-retto, figura 30b.

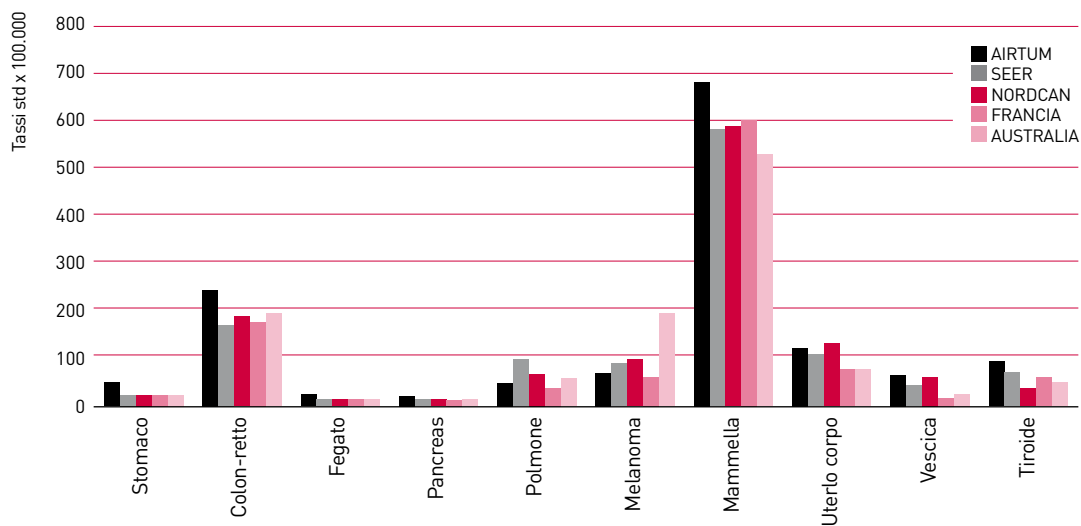
La prevalenza grezza, che sarebbe più opportuno chiamare "reale", rappresenta il principale parametro da considerare nel dimensionamento dei servizi assistenziali oncologici.

## Bibliografia

1. Crocetti E, De Angelis R, Buzzoni C, Mariotto A, Storm H, Colonna M, Zanetti R, Serraino D, Michiara M, Cirilli C, Iannelli A, Mazzoleni G, Sechi O, Sanoja Gonzales ME, Guzzinati S, Capocaccia R, Dal Maso L, AIRTUM working group Cancer prevalence in United States, Nordic Countries, Italy, Australia, and France: an analysis of geographic variability. *Br J Cancer* 109;219-229,2013
2. Nazioni Unite (2012) United nations 2010 estimates. [http://esa.un.org/unpd/wpp/Excel-Data/EXCEL\\_FILES/1\\_Population/WPP2012\\_POP\\_F05\\_MEDIAN\\_AGE.XLS](http://esa.un.org/unpd/wpp/Excel-Data/EXCEL_FILES/1_Population/WPP2012_POP_F05_MEDIAN_AGE.XLS)<http://esa.un.org/unpd/wpp/Excel-Data/population.html> visitato il 18 aprile 2014.



**FIGURA 30A.** Confronto geografico della prevalenza per i principali tumori, uomini. Tassi grezzi



**FIGURA 30B.** Confronto geografico della prevalenza per i principali tumori, donne. Tassi grezzi



# 6 Neoplasie per singole sedi

## Mammella femminile

---

### Fattori di rischio

L'età rappresenta un fattore di rischio riconosciuto: il rischio di ammalare di carcinoma della mammella aumenta con l'aumentare dell'età, con una probabilità di sviluppo di cancro al seno del 2,3% fino a 49 anni (1 donna su 43), del 5,4% tra 50 e 69 anni (1 donna su 18) e del 4,5% tra 70 e 84 (1 donna su 22) <sup>Tabella 12</sup>. Questa correlazione 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. Questo specifico andamento è legato sia alla storia endocrinologica della donna sia alla presenza ed alla copertura dei programmi di screening mammografico.

Altri fattori di aumentato rischio sono stati identificati.

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

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

- **Fattori dietetici e metabolici:** l'elevato consumo di alcool e di grassi animali ed il basso consumo di fibre vegetali sembrerebbero essere associati ad aumentato rischio di carcinoma mammario. Stanno inoltre assumendo importanza la dieta e quei comportamentali che conducono all'insorgenza di

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

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

- **Pregressa radioterapia** (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d'età e **precedenti displasie o neoplasie** mammarie).

- **Familiarità ed ereditarietà:** anche se la maggior parte di carcinomi mammarî 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 BRCA-2. Nelle donne portatrici di mutazioni del gene BRCA-1 il rischio di ammalarsi nel corso della vita di carcinoma mammario è pari al 65% e nelle donne con mutazioni del gene BRCA-2 pari al 40%<sup>2</sup>.

In Italia il gradiente decrescente d'incidenza Nord-Sud, tradizionalmente riferibile al maggior numero di nascite al Sud (tassi di fecondità nel 1981 di 2,04 al Sud, 1,41 al Centro e 1,28 al Nord), si è andato rapidamente riducendo negli ultimi anni parallelamente alle differenze di tasso di fecondità (1,32 sia al Sud che al Nord nel 2005)<sup>3</sup>. Inoltre la diffusione su larga scala dei programmi di screening mammografico, dalla seconda metà degli anni '90, ha contribuito a notevoli e differenti variazioni di incidenza tra le diverse Regioni per l'intercettazione, soprattutto nei primi *round* del programma, di un considerevole numero di lesioni prevalenti.

## Incidenza

Si stima che nel 2014 verranno diagnosticati in Italia circa 48.000 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile. Non considerando i carcinomi cutanei, il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (29%) è un tumore mammario<sup>Tabella 4</sup>. Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, il cancro della mammella rappresenta 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%).<sup>Tabella 11</sup>

La malattia presenta un'ampia variabilità geografica, con tassi più alti, fino a 10 volte, nei Paesi economicamente più avanzati. L'incidenza del carcinoma mammario ha presentato una flessione in molte aree del mondo intorno al Duemila. La significativa riduzione di incidenza osservata negli USA nel 2003 nelle donne con età  $\geq 50$  anni, e prevalentemente per i tumori ormonoresponsivi, è stata messa in relazione alla riduzione di prescrizioni di terapia ormonale sostitutiva in menopausa<sup>4</sup> dopo la pubblicazione dei risultati dello studio WHI<sup>5</sup> (che avevano evidenziato una aumentata incidenza di tumori invasivi mammari e di malattie cardiovascolari con l'uso di una terapia ormonale contenente 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<sup>6</sup> che nella seconda metà degli anni '90 hanno interessato ampie aree del Paese<sup>Tabella 16, Figura 18</sup>. Le differenze tra macro-aree osservate nel periodo 2007-2010<sup>Tabella 17-18</sup>, che confermano una maggiore incidenza al Nord (123,4 casi/100.000 donne) rispetto al Centro (103,8 casi/100.000 donne) e al Sud-Isole (93,1 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 2011 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 11.959 decessi (fonte ISTAT), al primo posto anche in diverse età della vita, rappresentando il 29% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 23% tra i 50 e i 69 anni e il 16% dopo i 70 anni<sup>Tabella 6</sup>. Dalla fine degli anni Ottanta si osserva una moderata, ma continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario ( $-1,0\%$ /anno), attribuibile ad una più alta sensibilità dei test e quindi all'anticipazione diagnostica ed anche ai progressi terapeutici<sup>Tabella 16, Figura 18</sup>. Le differenze di mortalità osservate tra le diverse macro-aree italiane<sup>Tabella 19-20</sup> sono abbastanza limitate, con un tasso standard di 25,3 casi ogni 100.000 al Nord, 21 casi al Centro e 22,8 casi al Sud-Isole.

### Sopravvivenza

La sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi, indipendentemente da altre comorbidità, è in moderato e costante aumento da molti anni (78% per le donne ammalate dal 1990 al 1992, 87% dal 2005 al 2007)<sup>Tabella 13b</sup>, in relazione a diverse variabili, tra cui l'anticipazione diagnostica (screening) e il miglioramento delle terapie. La buona prognosi a lungo termine della malattia presenta inoltre un andamento costante nel tempo: ad un anno dalla diagnosi la probabilità di sopravvivere altri 5 anni aumenta lievemente, così come quella a cinque anni dalla diagnosi<sup>Tabella 14</sup>. Anche per la sopravvivenza sono presenti differenze geografiche tra le varie aree del Paese, sia pure in misura minore rispetto al passato, ma con la persistenza di una situazione più sfavorevole per le Regioni meridionali (81% a 5 anni contro l'85-87% del Centro-Nord, dati standardizzati per età)<sup>Tabella 21</sup>.



## Prevalenza

Complessivamente in Italia vivono 522.235 donne che hanno ricevuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 41,6% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 23% di tutti i lungo-sopravviventi (uomini e donne)<sup>Figura 6</sup>. Tra queste 522.235 donne, la diagnosi è stata formulata da meno di 2 anni nel 16% dei casi, tra i 2 e 5 anni nel 21%, tra i 5 e 10 anni nel 25%, oltre i 10 anni nel 38%. La proporzione di questa casistica è maggiore nelle donne con età oltre i 75 anni (4.984 persone ogni 100.000 abitanti, il 14% in più della classe 60-74 e oltre il doppio rispetto alle 45-59enni) e nel Nord Italia (2.331/100.000 nel Nord-Ovest, 2.052/100.000 nel Nord-Est, 1.795/100.000 nel Centro e 1.151/100.000 nel Sud-Isole)<sup>Tabella 22</sup>. Le differenze osservate dipendono da quelle esistenti nell'incidenza e nella sopravvivenza delle varie aree. Minime appaiono le differenze proporzionali di prevalenza del 2006 (23%) rispetto al 1992 (22%)<sup>Tabella 15</sup>.

## Diagnosi precoce

Nelle donne senza segni e/o sintomi di tumore mammario, una diagnosi precoce di carcinoma mammario, in uno stadio iniziale di malattia, quando il trattamento può essere più efficace e molto elevata la possibilità di ottenere guarigioni, può essere ottenuta con una Rx-mammografia. Numerosi studi hanno dimostrato come lo screening mammografico possa ridurre la mortalità da carcinoma mammario e aumentare le opzioni terapeutiche.

La diffusione su larga scala in Italia dei programmi di screening mammografico, dalla seconda metà degli anni '90, ha contribuito infatti a determinare una riduzione della mortalità specifica<sup>7</sup>, con una diminuzione degli interventi di mastectomia<sup>8</sup> e con una modesta e del tutto accettabile quota di *overdiagnosis*<sup>9-10</sup>. L'aumento di diagnosi di forme in stadio iniziale legato allo screening ha contribuito anche, unitamente ai progressi terapeutici ed alla diffusione della terapia sistemica adiuvante<sup>11</sup>, alla costante riduzione della mortalità per carcinoma mammario rilevata in Italia dalla fine degli anni '80<sup>Tabella 16, Figura 18</sup>. I più recenti dati relativi ai programmi di screening regionali (dati 2012), rivolti alla popolazione femminile in età 50-69 anni, indicano che il 73% di donne ricevono effettivamente la lettera d'invito<sup>12</sup>.

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

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

Nelle donne ad alto rischio per importante storia familiare di carcinoma mammario o per la presenza di mutazione di BRCA1 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 BRCA1 e/o BRCA-2.

## Terapia

### Il carcinoma mammario in situ

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

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

Il **trattamento loco-regionale** standard del carcinoma infiltrante stadio I-II è costituito dalla chirurgia conservativa associata alla radioterapia o dalla mastectomia. La scelta del tipo di intervento dipende dalla localizzazione del tumore e dal rapporto tumore/dimensioni della mammella, dalle caratteristiche mammografiche, dalla preferenza della paziente, e dalla presenza o meno di controindicazioni alla radioterapia. Nelle donne sottoposte a mastectomia, sono inoltre oggi disponibili varie tecniche ricostruttive, tra le quali il posizionamento (immediato o differito nel tempo) di protesi mammarie.

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

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

L'**ormonoterapia adiuvante** è indicata in tutte le pazienti con tumori con recettori ormonali positivi (ER  $\geq 1\%$  e/o PgR  $\geq 1\%$ ) ed il tamoxifene (20 mg/os/die) è considerato il trattamento standard per le donne in premenopausa per una durata di 5 anni totali. Ad oggi, il ruolo dell'analogo LH-RH in aggiunta al tamoxifene deve considerarsi incerto così come la durata ottimale dell'analogo LH-RH<sup>13</sup>. Il continuare tamoxifene dopo i 5 anni può essere preso in considerazione in situazioni specifiche (ATLAS<sup>14</sup>, aTTom<sup>15</sup>).

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

La **chemioterapia adiuvante** è indicata in tutte le donne con bassi livelli di recettori ormonali (ER <10%) e età inferiore a 70 anni. Nelle donne più anziane va associata sempre una valutazione attenta delle comorbidità prima di definire il trattamento. Nelle donne i cui tumori esprimono recettori ormonali, l'effetto della chemioterapia è ridotto ed essa va somministrata dopo una attenta valutazione dei fattori di rischio e degli altri parametri biologici. La polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia. In generale i regimi sequenziali antracicline→taxani per 18-24 settimane sono i trattamenti di scelta anche se, visto 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<sup>16</sup>.

Nelle pazienti con tumore HER2-positivo (3+ all'immunoistochimica o FISH amplificato), la chemioterapia è indicata indipendentemente dai recettori ormonali. Inoltre è indicata, in aggiunta alla chemioterapia e all'eventuale terapia ormonale, la terapia con l'anticorpo monoclonale trastuzumab per un anno in considerazione dell'aumento significativo della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale<sup>17</sup>. 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-III A), 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-positive 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 sono da 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 arrivata a superare i 30 mesi nelle forme HER2-negative e recettori ormonali positivi<sup>18</sup> ed i 37 mesi nelle forme HER2-positive<sup>19</sup>. La scelta del trattamento sistemico

richiede una attenta valutazione dei parametri biologici e delle caratteristiche del tumore, oltre che della situazione psico-fisica della donna.

- *L'ormonoterapia* (tamoxifene+LHRH in premenopausa; inibitori dell'aromatasi o fulvestrant in postmenopausa) trova indicazione nei tumori con recettori ormonali positivi, in presenza di una malattia indolente. In tali casi, nelle pazienti in postmenopausa dopo progressione durante o dopo terapia con antiaromatasi non steroidei, l'aggiunta di everolimus ad exemestane determina un vantaggio statisticamente e clinicamente significativo della sopravvivenza libera da progressione<sup>20</sup>.

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

- Le pazienti con malattia metastatica HER2-positiva ricevono trastuzumab associato a chemioterapia o ormonoterapia e lo continuano sino a progressione di malattia. Alla progressione, il mantenimento del blocco dello HER2 con anticorpi monoclonali o piccole molecole: lapatinib associato a chemioterapia o ad ormonoterapia è al momento la strategia migliore. In prima linea, nelle pazienti in ripresa dopo 12 o più mesi dal termine di trastuzumab adjuvante, la combinazione di due anticorpi monoclonali (Trastuzumab e Pertuzumab) associata a Docetaxel permette di ottenere sopravvivenze libere da progressione e globali significativamente più lunghe rispetto al solo Trastuzumab e Docetaxel<sup>19</sup>.

- Nelle pazienti con metastasi ossee è indicato un trattamento con bifosfonati o con denosumab<sup>21</sup>; nei casi di ipercalcemia neoplastica sono indicati i bifosfonati.

- La radioterapia e la chirurgia, nella fase metastatica, trovano indicazioni con finalità palliative in situazioni particolari, quali sindrome da compressione midollare, e con finalità curative in casi selezionati, quali localizzazioni singole o malattia oligometastatica.

## Bibliografia

1. Petracci E, Decarli A, Schairer C et al. Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1037-1048
2. Melchor L, Benitez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet* 2013; 132:845-863.
3. ISTAT. 100 statistiche per il Paese. Indicatori per conoscere e valutare. 2008.
4. Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in United States. *N Engl J Med* 2007; 356:1670-1674.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002; 288:321-333.
6. Crocetti E, Buzzoni C, Falcini F, et al. Disentangling the roles of mammographic screening and HRT in recent breast cancer trends in Italy by analyses based on calendar time and time since screening activation. *Breast J* 2010;16: 350-355.

7. Puliti D, Miccinesi G, Collina N, et al. Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction. *Br. J Cancer* 2008; 99: 423-427.
8. Zorzi M, Puliti D, Vettorazzi M, et al. Mastectomy rates are decreasing in the era of service screening: a population based study in Italy (1997-2001). *Br J Cancer* 2006; 95: 1265-8.
9. Paci E, Miccinesi G, Puliti D, et al. Estimate of overdiagnosis of breast cancer due to mammography after adjustment for lead time. A service screening study in Italy. *Br Cancer Res* 2006; 8: R68.
10. Paci E, Coviello E, Miccinesi G, et al. Evaluation of service mammography screening impact in Italy. The contribution of hazard analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44: 858-865.
11. Berry DA, Cronin KA, Plevritis S et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 1784-1792.
12. Osservatorio Nazionale Screening <http://www.osservatorionazionalescreening.it/content/i-numeri-degli-screening>
13. Griggs JJ, Somerfield MR, Anderson H, et al. American Society of Clinical Oncology Endorsement of the Cancer Care Ontario Practice Guideline on Adjuvant Ovarian Ablation in the Treatment of Premenopausal Women With Early-Stage Invasive Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1-5.
14. Davis C, Pan H, Godwin J et al: Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381:805-816.
15. Gray RG, REA DW, Handley K, et al: aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (suppl 15): abst 5.
16. Cognetti F, Bruzzi P, De Placido S, et al: Epirubicin and cyclophosphamide followed by paclitaxel versus fluorouracil, epirubicin and cyclophosphamide followed byT, all given every 3 weeks or 2 weeks, in node-positive early breast cancer patients. Final results of the Gruppo Italiano Mammella (GIM)-2 randomized phase III study. 2013 San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract S5-06. Presented December 13, 2013.
17. 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 (6):e21030.
18. Piccart M et al: Everolimus plus exemestane for hormone receptor-positive (HR+), human epidermal growth factor receptor-2-negative (HER2-) advanced breast cancer (BC): overall survival results from BOLERO-2. 2014 European Breast Cancer Conference-9. Presented March 19,2014.
19. Swain SM, Kim SB, Cortés J, et al: Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2013;14:461-471. Baselga j, Campone M, Piccart M, et al: Everolimus in postmenopausal hormone receptor positive advanced breast cancer . *N Engl J Med* 2011;366:520-529.
20. Stopeck AT, Lipton A, Body J-J et al: Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28:5132-39.

## Prostata

### Fattori di rischio

Il carcinoma prostatico è divenuto, nell'ultimo decennio, il tumore più frequente nella popolazione maschile dei Paesi occidentali. Alla base di questo fenomeno, più che la presenza di fattori di rischio, c'è la maggiore probabilità di diagnosticare tale malattia, che è presente in forma latente nel 15-30% dei soggetti oltre i 50 anni e in circa il 70% degli ottantenni<sup>1</sup>. La diffusione del dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) nell'ultimo decennio ha profondamente modificato l'epidemiologia di questo tumore, anche in senso qualitativo. L'emergere di forme clinicamente silenti e biologicamente non aggressive ha infatti reso più difficile l'interpretazione degli studi eziologici e la valutazione della diversa distribuzione dei fattori di rischio in passato correlati all'insorgenza di questa malattia, tra i quali il consumo elevato di carne e latticini, dieta ricca di calcio (con conseguente elevata concentrazione di IGF-I ematico) e alti livelli di androgeni nel sangue. La malattia appare peraltro legata a fattori ereditari in una minoranza dei casi (<15%)<sup>2,3</sup>. Allo stato attuale, mentre è in discussione

l'attuazione dello screening organizzato, esistono evidenze sufficienti che attribuiscono a questa pratica un'elevata quantità di sovradiagnosi<sup>4</sup>.

### **Incidenza**

Il tumore della prostata è attualmente la neoplasia più frequente tra i soggetti di sesso maschile<sup>Tabella 4</sup> e rappresenta oltre il 20% di tutti i tumori diagnosticati a partire dai 50 anni di età<sup>Tabella 11</sup>. L'incidenza del carcinoma prostatico ha mostrato un trend in crescita fino al 2003<sup>Tabella 15</sup>, in concomitanza della maggiore diffusione del test del PSA quale strumento per la diagnosi precoce dei casi prevalenti, e successivamente un andamento in diminuzione.<sup>Figura 21</sup> Per il 2014 sono attesi circa 36.000 nuovi casi. Come per altre neoplasie è presente un gradiente Nord-Sud tra le diverse regioni italiane: rispetto ai 105,9 casi/anno tra residenti del Nord-Italia, le regioni del Centro registrano un meno 23% (80,4/100.000) e quelle del Sud meno 39% (65,0/100.000)<sup>Tabella 17-18</sup>, dato anch'esso riferibile alla diversa distribuzione geografica di molteplici fattori, *in primis* la diffusione del test PSA.

### **Mortalità**

Nel 2011 si sono osservati 7.520 decessi per cancro prostatico (ISTAT), pur considerando che le comorbidità generalmente presenti nelle persone anziane possono rendere complesso separare i decessi per tumore della prostata da quelli con tumore della prostata. In considerazione della diversa aggressività delle differenti forme tumorali, il carcinoma prostatico, pur trovandosi al primo posto per incidenza, occupa il terzo posto nella scala della mortalità (8% sul totale dei decessi oncologici), nella quasi totalità dei casi riguardanti maschi al di sopra dei 70 anni<sup>Tabella 6</sup>. Si tratta comunque di una causa di morte in costante moderata diminuzione (-1,8% per anno) da oltre un ventennio<sup>Tabella 16, Figura 21</sup>. A conferma del diverso ruolo giocato dall'anticipazione diagnostica, legata ad una consistente quota di sovradiagnosi nell'Italia settentrionale, rispetto al Centro e al Meridione, non si osservano sostanziali differenze di mortalità per questa neoplasia fra le varie aree del Paese, con livelli assestati sui 15 decessi ogni 100.000 abitanti/anno<sup>Tabella 19-20</sup>.

### **Sopravvivenza**

La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma prostatico, non considerando la mortalità per altre cause, è attualmente attestata al 91% a 5 anni dalla diagnosi, in costante e sensibile crescita<sup>Tabella 13a</sup>. Per i pazienti in vita dopo 1 e 5 anni l'aspettativa di vita si mantiene stabile<sup>Tabella 14</sup>. Il principale fattore correlato a questa tendenza temporale è dato dall'anticipazione diagnostica e dalla progressiva diffusione dello screening "spontaneo", comportante evidentemente una quota di sovradiagnosi, peraltro con distribuzione disomogenea sul territorio nazionale. A ciò è ascrivibile per la sopravvivenza il gradiente Nord-Sud presente nel Paese (intorno al 90% al Nord, al 75% al Centro e 78% al Sud, dati standardizzati per età)<sup>Tabella 21</sup>.

### **Prevalenza**

In Italia si stima siano presenti circa 217.000 persone con pregressa diagnosi di carcinoma prostatico, circa il 22% dei maschi con tumore e quasi il 10% di

tutti i pazienti (tra maschi e femmine) presenti nel Paese<sup>Figura 6</sup>. Il 65% di queste diagnosi è stato formulato da meno di 5 anni, il 10% da più di 10 anni e, data la biologia della malattia, la maggior parte dei casi viene riscontrata nell'età più avanzata (5.900 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 (1.117 casi ogni 100.000 abitanti nel Nord-Ovest, 1.016 nel Nord-Est) rispetto al Centro (803) e al Sud (393)<sup>Tabella 22</sup> in cui è costituita da prevalenza a breve termine, evidenziando situazioni molto differenziate rispetto alla richiesta di prestazioni sanitarie e più in generale di strategie di gestione in Sanità pubblica. Il carcinoma prostatico, come già detto, rappresenta il tumore che negli ultimi decenni ha mostrato nei maschi il maggiore incremento assoluto: notevoli differenze si registrano conseguentemente anche nel quadro odierno (10% di tutti i pazienti con tumore) rispetto ai primi anni '90 (3%)<sup>Tabella 15</sup>.

### Diagnosi precoce

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

## Terapia

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

Nei pazienti con tumore della prostata localizzato esistono diverse opzioni terapeutiche<sup>8</sup>: sorveglianza attiva, chirurgia o radioterapia. La sorveglianza attiva comporta il semplice monitoraggio del decorso della malattia, con la possibilità di intervenire in caso di progressione tumorale. Si tratta di un approccio spesso proposto a pazienti che hanno una malattia a basso rischio e/o una limitata aspettativa di vita. Il programma di monitoraggio prevede la valutazione del PSA ogni 3-6 mesi, l'esplorazione digitale ogni 6-12 mesi e comporta anche l'eventuale ricorso a biopsie aggiuntive. L'intervento di prostatectomia radicale prevede l'asportazione della prostata, dei tessuti vicini e dei linfonodi regionali, al fine di determinare l'eventuale interessamento metastatico. Sono possibili diversi approcci, che comprendono la chirurgia convenzionale e la chirurgia mini-invasiva laparoscopica. La chirurgia "nerve sparing" viene effettuata quando possibile per aumentare la probabilità di preservare una normale funzione sessuale. Il trattamento radioterapico può essere erogato mediante due differenti modalità: con radioterapia a fasci esterni oppure con brachiterapia. Nel caso di radioterapia a fasci esterni il paziente riceve le radiazioni da una sorgente esterna in 8-9 settimane. La radioterapia conformazionale e la radioterapia ad intensità modulata, permettendo una distribuzione di dose limitata al volume bersaglio con conseguente risparmio dei tessuti sani circostanti, rendono possibile un incremento della dose somministrata e quindi un miglior controllo locale insieme ad una riduzione della tossicità. Nei carcinomi della prostata a prognosi favorevole la radioterapia a fasci esterni consente un controllo locale sovrapponibile alla chirurgia. I pazienti con carcinoma a prognosi intermedia sono quelli che possono maggiormente beneficiare della somministrazione di alte dosi di radioterapia. Nei pazienti a rischio intermedio o alto può inoltre essere raccomandata l'irradiazione dei linfonodi pelvici e/o la terapia di deprivazione androgenica insieme all'irradiazione a fasci esterni della prostata. La brachiterapia in molti centri prevede il posizionamento di piccoli "pellets" (a volte indicati come semi) nel tessuto prostatico: tali impianti permanenti a basse dosi gradualmente rilasciano radiazioni nel corso del tempo. Il trattamento con sola brachiterapia può essere indicato per i carcinomi a basso rischio mentre può essere combinato con la radioterapia esterna, ed eventualmente a terapia ormonale di deprivazione androgenica, per i carcinomi a rischio intermedio. Nei pazienti a rischio intermedio-alto (rischio di recidiva locale superiore al 40%) può essere indicato un trattamento radioterapico esterno e/o una terapia di deprivazione androgenica oppure l'intervento di prostatectomia seguito da ormonoterapia adiuvante. La terapia di deprivazione androgenica (o ormonoterapia) modifica gli effetti degli ormoni maschili sul tessuto prostatico e può essere effettuata mediante la castrazione chirurgica o la somministrazione di farmaci anti-androgeni.



Nei pazienti con malattia metastatica la terapia di deprivazione androgenica (o ormonoterapia) rappresenta il trattamento di scelta in prima linea. La soppressione della produzione degli androgeni viene attuata attraverso inibizione della sintesi o del rilascio di gonadotropine ipofisarie (utilizzando analoghi LHRH) e antiandrogeni non-steroidi. Il blocco androgenico totale può essere ottenuto chirurgicamente, mediante orchiectomia bilaterale, oppure attraverso un trattamento di combinazione con agonisti dell'LHRH e anti-androgeni non steroidi. Tuttavia, in caso di malattia sintomatica, rapidamente progressiva o viscerale la prima linea raccomandata è il trattamento chemioterapico con regimi a base di docetaxel. In questo sottogruppo di pazienti, il ricorso al docetaxel in prima linea si è dimostrato associato ad un beneficio in termini di sopravvivenza in due studi clinici di fase III<sup>9</sup>. Un recente ampio studio di fase III (Studio CHAARTED), presentato all'ASCO 2014, ha evidenziato in pazienti con malattia metastatica estesa in I linea un significativo vantaggio in sopravvivenza della chemioterapia con docetaxel per 6 cicli combinata con la deprivazione androgenica rispetto alla sola ormonoterapia (57,6 vs 44,0 mesi)<sup>10</sup>.

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

Recentemente l'abiraterone in combinazione con prednisone è stato utilizzato in uno studio randomizzato di fase 3 prima della chemioterapia con doce-

taxel mostrando un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia rispetto al prednisone (16,5 vs 8,3 mesi) mostrando anche un trend per quanto riguarda la sopravvivenza globale<sup>12</sup>

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

Il cabozantinib è un inibitore tirosin-chinasico orale in grado di combattere il cancro alla prostata; questo farmaco ha una forte attività antitumorale che permette di aiutare gli uomini che hanno sviluppato un tumore alla prostata resistente alla castrazione. Un recente studio ha dimostrato l'efficacia di cabozantinib nell'inibire i recettori MET e VEGF 2, i quali svolgono un ruolo importante nella progressione e nella resistenza di questo tumore. Questo farmaco riesce anche a bloccare la diffusione di metastasi alle ossa. Lo studio è stato condotto su 171 pazienti che hanno ricevuto 100 mg di cabozantinib al giorno. Alla fine della ricerca, i pazienti assegnati al cabozantinib hanno mostrato un prolungamento della sopravvivenza di 23,9 settimane contro le 5,9 settimane dei pazienti assegnati al placebo<sup>13</sup>.

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

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

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

## Bibliografia

1. Cauchi C, Saracino B, Lopez M, Bonadonna G, Carcinoma della prostata. In Lopez M, *Oncologia Medica Pratica*. Società Editrice Universo, Roma, III Edizione, 2010, 1985-2015.
2. Patel AR, Klein EA. Risks for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2009; 6: 87-95.
3. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research, Washington D.C. 2007, pp.305-9.
4. Brawley OW, Prostate cancer screening: is it a teachable moment? *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1295-7.
5. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1310 - 19.
6. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1320 - 28.
7. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Dennis LJ, Recker F, Páez A, Mänttinen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ESRPC Investigators Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012; 366: 981-90.
8. AIOM, Linea Guida, Carcinoma della prostata, 2012, [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
9. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, Oudard S, Théodore C, James ND, Turesson I, Rosenthal MA, Eisenberger MA; TAX 327 Investigators. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med*. 2004 ; 351: 1502-12.
10. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147-54.
11. De Bono J, Logothetis CJ, Molina A, et al. Abiraterone and Increased Survival in Metastatic Prostate Cancer . *N Engl J Med* 2011; 364: 1995-2005.
12. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med*. 2013 ;368:138-48
13. Smith DC, Smith MR, Sweeney C, et al. Cabozantinib in Patients With Advanced Prostate Cancer: Results of a Phase II Randomized Discontinuation Trial. *J Clin Oncol*. 2013 ;31:412-9.
14. 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.
15. Beer TM, et al. ASCO-GU 2014; Oral presentation.
16. 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.

## Polmone

### Fattori di rischio

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

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

## Incidenza

Nel 2014 sono attese 40.000 nuove diagnosi di tumore del polmone, delle quali circa il 30% incideranno nel sesso femminile. Esse rappresenteranno l'11% di tutte le nuove diagnosi di tumore nella popolazione generale e, più in particolare, il 15% di queste nei maschi ed il 6% nelle femmine<sup>Tabella 4</sup>. Si calcola che attualmente 1 uomo su 9 ed una donna su 37 possa sviluppare un tumore del polmone nel corso della vita<sup>Tabella 2</sup>. Nel nostro Paese le neoplasie del polmone nei maschi, nel periodo 2007-2010, sono state marginalmente più frequenti nelle regioni settentrionali (71,5 casi/100.000 abitanti) rispetto a quelle centrali (64,8 casi/100.000 abitanti) e a quelle meridionali (66,7/100.000 abitanti). Nelle donne, invece, il divario di incidenza fra le regioni settentrionali e quelle meridionali è molto più marcato con un tasso di 22,4 casi/100.000 abitanti al Nord, di 18,8/100.000 abitanti al Centro e di 13,3/100.000 abitanti al Sud<sup>Tabella 17-18</sup>. I casi diagnosticati nel periodo 2007-2010 con conferma cito-istologica costituiscono circa tre quarti della casistica: di questi il 38% è rappresentato da adenocarcinomi (33% tra gli uomini e 48% tra le donne), il 22% da carcinomi squamosi (26% tra gli uomini e 13% tra le donne), l'12% da tumori a piccole cellule, il 2% da tumori a grandi cellule, la quota restante da altre e non specificate morfologie. Il tumore del polmone è relativamente meno frequente fra i maschi con età inferiore a 50 anni (circa 5% di tutte le diagnosi di tumore). Esso rappresenta il secondo tumore per incidenza, dopo i carcinomi della prostata, sia nei soggetti fra i 50 ed i 69 anni (15%) sia in quelli al di sopra dei 70 anni (17%). Nelle donne, ove è molto raro prima dei 50 anni, è la quarta neoplasia fra i 50 ed i 69 anni (6%) e la terza (7%) al di sopra dei 70 anni<sup>Tabella 11</sup>.

Le tendenze temporali di queste lesioni illustrano chiaramente gli andamenti del principale fattore di rischio (il fumo di sigaretta) in funzione di determinanti sociali e di genere. Al netto degli effetti legati all'invecchiamento della popolazione si registra una marcata diminuzione di incidenza negli uomini (in relazione ad una altrettanto modesta riduzione dell'abitudine al fumo), pari a -5,2%/anno negli anni più recenti. A questa tendenza fa purtroppo riscontro un aumento dei nuovi casi tra le donne (+2,7%/anno dal 1996 al 2014).<sup>Tabella 17, Figure 16a-b</sup>

## Mortalità

Nel 2011 sono state osservate 33.706 morti per tumore del polmone (ISTAT). Nel corso della vita un uomo ogni 10 ed una donna ogni 47 corrono, secondo gli attuali dati, il rischio di morire per tumore del polmone<sup>Tabella 8</sup>. Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte per tumore nei maschi (il 27% del totale delle morti) e la terza causa nelle donne, dopo mammella e colon-retto (11% del totale delle morti)<sup>Tabella 6</sup>. Tra gli uomini il tumore del polmone è al primo posto tra le cause di morte oncologica in tutte le fasce di età essendo responsabile del 15% dei decessi per tumore tra i giovani (0-49 anni), del 31% tra gli adulti (50-69 anni) e del 27% tra gli ultrasessantenni. Nelle donne è la seconda causa di morte per neoplasia nelle fasce di età fra 0-49 e 50-69 anni (rispettivamente l'10% ed il 14%) e la terza causa nelle ultrasessantenni (11%)<sup>Tabella 7</sup>. I tassi di mortalità osservati nelle varie aree geografiche nazionali non evidenziano nei maschi, al pari dei dati di incidenza, un marcato gradiente Nord-Sud con

un tasso per 100.000 abitanti di 61,3 al Nord, di 53,5 al Centro e di 55,7 al Sud, e un moderato gradiente nel sesso femminile, con un tasso per 100.000 abitanti rispettivamente, del 16,4, 13,3 e 10,1<sup>Tabella 17</sup>. Anche per la mortalità l'analisi degli andamenti temporali conferma un decremento nei maschi a partire dal 1996 (-7,2%/anno nel periodo più recente) e un costante incremento nelle femmine (+1,9%/anno nel periodo 1996-2014). Così come per l'incidenza, anche questo dato è da porre in relazione al diverso andamento dell'abitudine al fumo nei due sessi degli ultimi due decenni. <sup>Tabella 16, Figure 16a-b</sup>.

### Sopravvivenza

La percentuale di sopravvissuti a 5 anni fra i malati di tumore del polmone è moderatamente aumentata tra i primi anni '90 e la fine del primo decennio del 2000, passando dal 10 al 14% nei maschi e dal 12 al 18% nelle femmine<sup>Tabelle 13a-b</sup>. La probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni cambia notevolmente dopo la diagnosi, essendo per i sopravvissuti ad 1 e 5 anni rispettivamente 32% e 73% tra gli uomini e 38% e 75% tra le donne<sup>Tabella 14</sup>. Insignificanti sono le differenze per sopravvivenza nelle varie aree del nostro Paese con percentuali del 13%, 14%, 14% e dell'11% fra i maschi e del 17%, 17%, 19% e 15% fra le donne rispettivamente nelle regioni del Nord-Ovest, Nord-Est, Centro e Sud (dati standardizzati per età)<sup>Tabella 21</sup>.

### Prevalenza

Il tumore del polmone permane ancora oggi una neoplasia a prognosi particolarmente sfavorevole e pertanto poco contribuisce, in percentuale, alla composizione dei casi prevalenti. Complessivamente è stato stimato che nel 2006 vivevano in Italia 75.365 persone con tumore del polmone, pari al 3,4% di tutti i pazienti con diagnosi di neoplasia. Di esse 57.321 erano maschi (il 6% di tutti i malati di tumore) e 18.000 femmine (solo 1,5% di tutte le malate di tumore)<sup>Figura 7</sup>. Come conseguenza della prognosi di queste neoplasie il 42% dei pazienti si trova nei primi due anni dopo la diagnosi (63% entro i 5 anni), mentre solo il 10% 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 1.046 casi ogni 100.000 abitanti. Nelle donne le maggiori proporzioni si riscontrano oltre i 60 anni (173 casi/100.000 nella fascia 65-74 anni, 190 tra le ultrasettantacinquenni) rispetto alle età più giovani (63/100.000 tra i 45 e 59 anni). In relazione soprattutto alle differenze di incidenza, si riscontrano inoltre differenze territoriali, con 250 casi ogni 100.000 abitanti tra i maschi e 83 tra le femmine nel Nord-Ovest d'Italia, 212 e 72 nel Nord-Est, 223 e 68 nel Centro e 156 e 34 nel Sud-Isole<sup>Tabella 22</sup>. I pazienti prevalenti con tumore del polmone sono solo marginalmente variati dal 1992 al 2006 passando dal 4% al 3% di tutti i pazienti viventi con neoplasia e scendendo, nella classifica fra le varie sedi, dal nono all'undicesimo posto<sup>Tabella 15</sup>.

### Diagnosi precoce

Gli esami diagnostici di semplice esecuzione, quali la radiografia del torace e l'esame citologico dell'espettorato utilizzati con finalità di screening, hanno dimostrato una scarsa sensibilità e non sono stati capaci di produrre una

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

## Terapia

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

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

Nel 2008 una metanalisi ha dimostrato che la chemioterapia produce un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto nei pazienti in fase metastatica<sup>10</sup>. La chemioterapia con l'associazione di un derivato del platino e farmaci di cosiddetta nuova generazione (taxani, gemcitabina, vinorelbina, pemetrexed) è l'attuale standard di trattamento nei pazienti con Performance Status 0-1. Essa determina, indipendentemente da quale secondo farmaco si associ al platino, risposte obiettive intorno al 30-35%, sopravvivenza mediana libera da progressione intorno ai cinque mesi e sopravvivenza mediana fra gli otto e i dieci mesi<sup>11</sup>. Uno studio randomizzato che confrontava cisplatino e gemcitabina versus cisplatino e pemetrexed ha confermato l'equivalenza dei due regimi in termini di efficacia in tutti i pazienti trattati. Tuttavia l'associazione con il pemetrexed era di maggior

vantaggio nei pazienti con istologia non squamosa e quella con la gemcitabina in quelli con istologia squamosa<sup>12</sup>.

Controverso è il ruolo della chemioterapia di mantenimento nei pazienti in risposta. In seguito ai risultati positivi di un largo studio randomizzato, che confrontava la terapia di mantenimento con pemetrexed versus placebo in pazienti in risposta dopo quattro cicli di cisplatino e pemetrexed, il farmaco è stato recentemente registrato per questa indicazione<sup>13</sup>. Di attuale grande interesse è l'impiego dei farmaci a bersaglio molecolare che inibiscono l'angiogenesi e dei farmaci che inibiscono l'attività del recettore per Epitelial Growth Factor (EGFR).

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

È stato dimostrato che la presenza di mutazioni, a livello dell'esone 19 o 21, del gene codificante per EGFR predice elevati tassi di risposta (intorno al 70%) e sopravvivenze mediane superiori a 20 mesi con l'utilizzo di inibitori orali di tirosinchinasi<sup>15-16</sup>. Tali mutazioni, particolarmente frequenti in pazienti asiatici, donne, non fumatori e con adenocarcinoma, sono state riscontrate in circa il 13% dei pazienti italiani. Studi randomizzati hanno confrontato gefitinib, erlotinib o afatinib alla chemioterapia standard a base di platino, come trattamento di prima linea nei pazienti con mutazione del gene per EGFR. È stato dimostrato un aumento statisticamente e clinicamente significativo dei tassi di risposta obiettiva e della sopravvivenza libera da progressione nei pazienti trattati con gli inibitori di tirosinchinasi, confermando i risultati emersi dagli studi di fase II ed affermando il ruolo di questi farmaci come trattamento di prima linea nei pazienti con le mutazioni attivanti<sup>17-19</sup>. La presenza del gene di fusione ALK-EML4, presente in circa il 4% di pazienti con tumore del polmone non small cell (soprattutto adenocarcinomi) codifica per un recettore costitutivamente attivato. Il crizotinib, un inibitore di tirosinchinasi che inibisce anche ROS e MET, ha determinato risposte obiettive intorno al 60% e sopravvivenze libere da progressione (PFS) intorno ai 10 mesi nei pazienti con la fusione ALK-EML4<sup>20</sup>. In uno studio randomizzato di seconda linea versus pemetrexed o docetaxel è stata dimostrata la superiorità di crizotinib in risposte e PFS rispetto alla chemioterapia<sup>21</sup>.

**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 craniale profilattica diminuisce la frequenza delle metastasi encefaliche. Una sopravvivenza libera da malattia superiore a cinque anni è raggiungibile nel 10% di questi pazienti. In quelli con malattia metastatica la chemioterapia con cisplatino ed etoposide rappresenta ancora oggi lo standard, determinando un elevato tasso di remissioni di malattia ed una sopravvivenza mediana che si attesta intorno ai 7-10 mesi<sup>22</sup>.



## Bibliografia

1. Humphrey EW, et al. The American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology. 1995; 220-235
2. Yokota J et al. Genetic basis for susceptibility to lung cancer: Recent progress and future directions. *Adv Cancer Res* 2010; 109: 51-72.
3. 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>.
4. Flehinger BJ et al. Current status of screening for lung cancer. *Chest Surg Clin North Am* 1994; 4: 1.
5. Oken M M et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011; 366:1865-187
6. Boiselle PM. Computed tomography screening for lung cancer. *JAMA* 2013; 309:1163-1170
7. 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.
8. Tammamagi MC et al. Selection Criteria for Lung-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2013;368:738-736
9. Schrump DS et al. Non small cell lung cancer. In DeVita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9e. 2011; cap 75:799-847
10. 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: 4417.
11. Schiller JH et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced Non-Small-Cell lung Cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98.
12. 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.
13. 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 nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2013;31:2895-902.
14. Sandler A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006;355: 2542-50.
15. Morita S et al. Combined Survival Analysis of Prospective ClinicalTrials of Gefitinib for Non Small Cell Lung Cancer with EGFR Mutations *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4493-98
16. Rosell R et al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer *N Engl J Med* 2009; 361: 958-67.
17. 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.
18. 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 (EUR-TAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:239-46
19. Sequist LV et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutation. *J Clin Oncol* 2013; 31:3327-3334
20. Kwak EL et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-703.
21. Shaw AT et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer *N Engl J Med* 2013; 368:2835-2394
22. Krug LM et al. et al. Small cell and neuroendocrine tumors of the lung. In DeVita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9e 2011; cap 76:848-870

## Colon e retto

### Fattori di rischio

Circa l'80% dei carcinomi del colon-retto insorge a partire da lesioni precancerose (adenomi con componente displastica via via crescente). Gli stili di vita e la familiarità sono da tempo chiamati in causa quali fattori di aumento del rischio di incidenza di queste lesioni. Tra i primi spiccano fattori dietetici quali il consumo di carni rosse e di insaccati, farine e zuccheri raffinati, il sovrappeso e la ridotta attività fisica, il fumo e l'eccesso di alcool<sup>1</sup>. Una protezione, oltre al controllo dei citati fattori di rischio, è conferita dal consumo di frutta e verdure, carboidrati non raffinati, vitamina D e calcio e dalla somministrazione di antinfiammatori non steroidei a dosi appropriate per lungo tempo<sup>2</sup>. Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla



rettocolite ulcerosa<sup>3,4</sup>. Circa un terzo dei tumori del colon-retto presenta caratteristiche di familiarità ascrivibile a suscettibilità ereditarie<sup>5</sup>: solo una parte di questo rischio familiare (2-5%) è riconducibile a sindromi in cui sono state identificate mutazioni genetiche associate ad aumento del rischio di carcinoma coloretale<sup>6,7</sup>. Fra queste le sindromi caratterizzate dall'insorgenza di polipi, quali la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e quelle non poliposiche come la sindrome di Lynch. L'ereditarietà è per lo più su base autosomico-dominante. Per gli individui appartenenti a gruppi familiari a rischio non ancora inquadrati in sindromi definite il rischio di ammalare di carcinoma del colon-retto è circa doppio rispetto alla popolazione generale nel caso in cui sia presente un consanguineo di I grado e più che triplo qualora quest'ultimo abbia contratto il tumore prima dei 50 anni di età<sup>8</sup>.

### **Incidenza**

Il carcinoma del colon-retto è in assoluto il tumore a maggiore insorgenza nella popolazione italiana, con quasi 52.000 diagnosi stimate per il 2014. Tra gli uomini si trova al terzo posto, preceduto da prostata e polmone (14% di tutti i nuovi tumori), tra le donne al secondo posto, preceduto dalla mammella, con 13%<sup>Tabella 4</sup>. Nella classifica dei tumori più frequenti per gruppi di età il carcinoma del colon-retto occupa sempre posizioni elevate, variando nelle diverse età tra l'8% e il 14% negli uomini e tra il 5% e il 17% nelle donne<sup>Tabella 11</sup>. La diffusione dei fattori di rischio, l'anticipazione diagnostica e l'aumento dell'età media della popolazione sono alla base della progressiva crescita dell'incidenza di questo tumore negli ultimi decenni. Il trend temporale per gli uomini è passato da un andamento in lieve crescita (+1% l'anno) tra la metà degli anni '90 e l'inizio degli anni Duemila, ad un marcato incremento tra il 2004 e il 2007, con successiva riduzione, effetti potenzialmente associati all'attivazione dei programmi di screening organizzati. Tra le donne l'aumento (+0,6%/anno) appare omogeneo per tutto il periodo esaminato<sup>Figure 11a-b</sup>. I confronti geografici nazionali mostrano un gradiente, che si sta tuttavia attenuando, dal Nord-Centro verso il Sud sia nei maschi (Sud -23% rispetto al Nord) che nelle femmine (Sud -20%)<sup>Tabelle 17-18</sup>, anch'esso coerente con la diversa presenza dei fattori precedentemente indicati.

### **Mortalità**

Nel 2011 sono state osservate 19.077 decessi per carcinoma del colon-retto (ISTAT) (di cui il 54% negli uomini) neoplasia al secondo posto nella mortalità per tumore (10% nei maschi, 12% nelle femmine)<sup>Tabella 6</sup>, e tra il secondo e terzo posto nelle varie età della vita<sup>Tabella 7</sup>. La mortalità per questa patologia è in moderato calo sia per i maschi (-0,4%/anno), che per le femmine (-0,7%)<sup>Tabella 16, Figure 11a-b</sup>. Si è ridotto il gradiente Nord-Centro-Sud: nelle regioni settentrionali, centrali e meridionali i tassi standardizzati di mortalità per 100.000 sono rispettivamente di 23,4, 23,9 e 20,0 per i maschi e 13,7, 14,2, 12,5 per le femmine.<sup>Tabelle 19-20</sup>

### **Sopravvivenza**

Il carcinoma del colon-retto presenta una prognosi sostanzialmente favorevole e progressivamente in aumento: dal 50% a 5 anni dei primi anni '90 al 64% del 2005-2007 nei maschi e dal 51% al 63% nelle femmine<sup>Tabella 13a-b</sup>. La probabilità

di sopravvivere per ulteriori 5 anni aumenta dopo la diagnosi, essendo per i sopravvissuti ad 1 e 5 anni rispettivamente 74% e 91% tra gli uomini e 74% e 92% tra le donne<sup>Tabella 14</sup>. Le Regioni meridionali presentano indici di sopravvivenza inferiori di circa l'1-4% rispetto al Centro-Nord nei maschi e dell'4-5% nelle femmine<sup>Tabella 21</sup>.

### Prevalenza

Sono quasi 300.000 i pazienti con pregressa diagnosi di carcinoma del colon-retto in Italia (51% maschi), al secondo posto tra tutti i tumori e pari al 13,2% di tutti i pazienti oncologici<sup>Figura 6</sup>. Il 16% di questi si trova in verità ad ormai oltre 15 anni dalla diagnosi (e il 14% 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 (23-24% 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 2.722 casi ogni 100.000 abitanti, più che doppia rispetto alla fascia 60-74 anni e di 8,5 volte maggiore di quella 45-59. Notevoli differenze si registrano tra le regioni del Nord e del Centro Italia (rispettivamente 632/100.000 nel Nord-Ovest, 598 nel Nord-Est, 639 nel Centro) rispetto al Sud (317/100.000)<sup>Tabella 22</sup>. Un modesto aumento di prevalenza è stato osservato nell'ultimo decennio rispetto agli anni '90<sup>Tabella 15</sup>.

### Diagnosi precoce

Il programma di screening del colon-retto è indirizzato a uomini e donne dai 50 ai 69 anni di età ed è costituito da un intervento di prevenzione attiva mediante il test di ricerca di sangue occulto nelle feci (e successiva colonscopia nei casi positivi) con ripetizione regolare ogni 2 anni. Lo screening può consentire il riscontro e la rimozione di precursori (adenomi) prima della trasformazione in carcinoma e la diagnosi di carcinomi in stadio iniziale, con una conseguente riduzione della mortalità sia per riduzione dell'incidenza che per il riscontro di carcinomi in stadi più iniziali, e quindi suscettibili di guarigione dopo terapia. Per quanto riguarda i programmi di screening regionali, nel solo 2012 gli invitati sono stati più di quattro milioni, con un'adesione del 47%. Permangono marcate differenze di estensione tra Nord e Sud Italia<sup>9</sup>.

### Terapia

La chirurgia è il più comune trattamento per il carcinoma del colon-retto<sup>10</sup>. La chemioterapia adiuvante contenente oxaliplatino in combinazione con 5-fluorouracile/acido folinico (regime FOLFOX4) o capecitabina (regime XELOX) nei pazienti con linfonodi positivi (stadio III) dopo chirurgia "curativa" ha prodotto un significativo prolungamento della sopravvivenza rispetto al trattamento con solo 5-fluorouracile/acido folinico<sup>11,12</sup>. Nel trattamento adiuvante

dei pazienti in III stadio nessun vantaggio in sopravvivenza viene ottenuto con 5-fluorouracile/acido folinico in combinazione con irinotecan (regime FOLFIRI) rispetto al trattamento con solo fluoropirimidina<sup>13</sup>. Nei pazienti in stadio II l'impiego della chemioterapia adiuvante a base di 5-fluorouracile/acido folinico rimane controverso e andrebbe limitato ai pazienti ad "alto rischio" (pT4, <12 linfonodi esaminati, occlusione/perforazione alla diagnosi). Negli studi di fase III disponibili (NSABP-C-08, AVANT, NSABP-C-07) nessun vantaggio è stato ottenuto con l'introduzione dei farmaci biologici (bevacizumab anticorpo monoclonale anti-VEGF, cetuximab anticorpo monoclonale anti-EGFR) in combinazione alla chemioterapia nel trattamento adiuvante.

Nella malattia metastatica il trattamento con tutti i tre farmaci antitumorali disponibili (5-fluorouracile/capecitabina, oxaliplatino e irinotecan) impiegati in linee successive di terapia ha raddoppiato la sopravvivenza rispetto alla chemioterapia con solo fluoropirimidina raggiungendo i 20-22 mesi<sup>14</sup>. L'introduzione nella terapia dei nuovi farmaci biologici anti-angiogenetici (bevacizumab, aflibercept) e anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) ha determinato un significativo miglioramento dell'efficacia clinica dei trattamenti<sup>15-22</sup>, con una sopravvivenza che può superare i 30 mesi. La caratterizzazione molecolare dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico sulla base del test per le mutazioni di KRAS (codoni 12 e 13 dell'esone 2) ha rappresentato un importante progresso in questa patologia, permettendo di escludere dal trattamento con gli anticorpi monoclonali (mAb) anti-EGFR una popolazione resistente. In questo setting di pazienti nello studio CRYSTAL la combinazione FOLFIRI + cetuximab determinava un significativo vantaggio in sopravvivenza confrontata con la sola chemioterapia. Le mutazioni dei codoni 12 e 13 dell'esone 2 di KRAS hanno rappresentato fino all'agosto 2013 l'unico criterio previsto dalle agenzie regolatorie europee e nazionali (EMA, AIFA) per la selezione su base molecolare dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico da sottoporre a trattamento con farmaci anti-EGFR. La popolazione KRAS "wild type" così considerata rappresentava circa il 60% dei carcinomi del colon-retto metastatici. Ulteriori approfondimenti nella caratterizzazione molecolare hanno permesso di individuare altre mutazioni che possono intervenire nella resistenza al trattamento con mAb anti-EGFR, rappresentate dalle mutazioni negli esoni 3 e 4 di KRAS e negli esoni 2, 3 e 4 di NRAS. In particolare, la popolazione di pazienti con carcinoma del colon-retto RAS "wild type" presentava nello studio PRIME un significativo vantaggio in sopravvivenza con l'impiego del panitumumab in combinazione con FOLFOX rispetto alla sola chemioterapia (26 vs 20,2 mesi)<sup>21</sup>. Allo stesso modo nello studio FIRE-3, che confrontava in I linea la combinazione FOLFIRI + cetuximab verso FOLFIRI + bevacizumab, veniva osservato per i pazienti RAS "wild type" un vantaggio significativo in sopravvivenza per il regime FOLFIRI in combinazione con cetuximab rispetto alla combinazione con bevacizumab (33,1 vs 25,1 mesi)<sup>22</sup>. La determinazione delle mutazioni di RAS (esoni 2, 3 e 4 di KRAS e di NRAS) viene oggi richiesta per la selezione dei pazienti da sottoporre a terapia con mAb anti-EGFR. I carcinomi del colon-retto metastatici RAS "wild type" rappresentano circa il 45% del totale dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico. In un re-

cente studio randomizzato di fase III un farmaco multitarget, il regorafenib, ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza globale confrontato con la migliore terapia di supporto, in pazienti in progressione dopo le terapie standard<sup>23</sup>. Un ulteriore progresso è stato ottenuto con l'introduzione della chirurgia delle metastasi epatiche (e polmonari). Nei pazienti con metastasi epatiche reseccabili alla diagnosi o divenute reseccabili dopo chemioterapia di "conversione", la resezione delle metastasi permette una "lunga sopravvivenza" nel 15% dei pazienti operati<sup>24</sup>.

Nel carcinoma localmente avanzato del retto medio-basso (localizzato a <12 cm dal margine anale) la chemioterapia con 5-fluorouracile/capecitabina in combinazione con la radioterapia "long course" pre-operatoria rappresenta lo standard di trattamento, riducendo in maniera statisticamente significativa l'incidenza di recidive locali<sup>25-28</sup>. L'introduzione dell'oxaliplatino in combinazione con la fluoroprimitidina nella chemio-radioterapia pre-operatoria non determina un aumento significativo delle risposte patologiche complete e pertanto ad oggi non trova indicazione nella pratica clinica<sup>29-33</sup>. L'impatto reale dell'aggiunta dell'oxaliplatino nel trattamento pre-operatorio potrà essere valutato nei prossimi anni dopo un più lungo follow-up. L'impiego della chemioterapia adiuvante nei pazienti con carcinoma del retto-medio basso sottoposti a chemio-radioterapia pre-operatoria rimane ad oggi un argomento controverso; nella pratica clinica dovrebbero essere considerati lo stadio clinico prima trattamento pre-operatorio e lo stadio patologico post-chirurgia. In pazienti selezionati per estensione loco-regionale o per malattia metastatica (M1) sincrona con lesioni epatiche/polmonari reseccabili può trovare indicazione la radioterapia "short course" pre-operatoria integrata nel programma terapeutico<sup>34,35</sup>.

## Bibliografia

1. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2029-43.
2. Marshall JR. Prevention of colorectal cancer: diet, chemoprevention and lifestyle. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37:73-82.
3. Freeman HJ. Colorectal cancer risk in Crohn disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14:1810-11.
4. Mellemejaer L, Olsen JH, Frisch M, et al. Cancer in ulcerative colitis. *Int J Cancer* 1995; 60: 330-33.
5. Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer* 2002; 99: 260-66.
6. Ponz De Leon M, Benatti P, Rossi G et al. Epidemiology of tumors of the colon and rectum. Ed. Ufficio Attività Grafiche, Modena 2006.
7. Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044-58.
8. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006; 42: 216-27.
9. Osservatorio Nazionale Screening <http://www.osservatorionazionale screening.it/content/i-numeri-degli-screening>
10. AIOM, Linea Guida, Carcinoma del colon-retto, 2012, [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
11. Andre´ T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al: Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2343-51.
12. Schmoll HJ, 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
13. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al: Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3117-25.
14. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al, Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the

- availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol*.2004; 22:1209-14.
15. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al, Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
  16. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al, Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-19.
  17. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al, Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol*. 2011; 29: 2011-9.
  18. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, et al: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:663 – 71.
  19. Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al: Randomized, phase III study of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOLX-4) compared with FOLFOLX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:4697- 75.
  20. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30:2499-506.
  21. Douillard J, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOLX treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1023-34.
  22. Stintzing S, Jung A, Rossius L, et al. Mutations within the EGFR signaling pathway: influence on efficacy in FIRE-3. A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *Proc ASCO GI* 2014; Abstract 445.
  23. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al: Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 3013-12.
  24. 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.
  25. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*; 351: 1731-40.
  26. 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.
  27. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-23.
  28. Hofheinz R, Wenz FK, Post S, et al: Chemoradiotherapy with apicitabine versus 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicenter, non-inferiority, phase III trial. *Lancet Oncol* 2012; 13: 579-88.
  29. 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.
  30. 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.
  31. 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; May 5, 2014, 10.1200/JCO.2013.53.7753
  32. 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.
  33. Schmoll HJ, Haustermans K, Price TJ, et al. Preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: first results of the PETACC-6 randomised phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 32: Abstract 3531
  34. Van Gijn 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.
  35. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al: Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer. *Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. J Clin Oncol* 2012; 30: 3827-33

## Stomaco

### Fattori di rischio

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

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

### Incidenza

Circa 14.500 nuovi casi di carcinoma gastrico sono attesi nel 2014, attualmente al quinto posto in ordine di incidenza tra gli uomini e al sesto tra le donne (5% di tutti i tumori nei maschi, 3% nelle femmine)<sup>Tabella 4</sup>. Questo ordine di frequenza è per la quasi totalità da attribuire all'incidenza in età avanzata (oltre i 70 anni)<sup>Tabella 11</sup>. Si tratta di una forma tumorale la cui frequenza è in calo da tempo in entrambi i sessi<sup>Tabella 16</sup>: -3,1 e -3,3% all'anno nell'ultimo periodo esaminato rispettivamente tra uomini e donne<sup>Figure 10a-b</sup>. La presenza in Italia di un'area geografica tradizionalmente ad alto rischio (Appennino tosco-romagnolo e marchigiano) e di abitudini dietetiche protettive al Sud condizionano le differenze territoriali osservate. Rispetto ad un'incidenza annuale al Nord di 23,5 casi/100.000 abitanti nei maschi e di 11,6 nelle femmine, il Centro presenta un aumento dello 0,5% negli uomini e del 13% nelle donne, mentre il Sud fa registrare una riduzione del 32% in entrambi i sessi<sup>Tabella 17-18</sup>.

### Mortalità

Nel 2011 sono state osservate 9.957 morti per questa neoplasia (ISTAT) (delle quali il 58% nei maschi). Con il 7% tra i decessi per tumore nei maschi ed il 6% nelle femmine il carcinoma gastrico occupa il quinto posto in entrambi i sessi<sup>Tabella 6</sup>, con una presenza più incisiva nell'età medio-avanzata<sup>Tabella 7</sup>. Negli ultimi anni la tendenza del fenomeno appare in netta diminuzione (-3,5%/anno nei maschi, -3,3% nelle femmine) analogamente a quanto avviene per l'inciden-

za<sup>Tabella 16, Figure 10a-b</sup>. A livello nazionale i tassi più alti si osservano, coerentemente con i dati di incidenza, al Centro-Nord<sup>Tabella 19</sup>, mentre le Regioni meridionali appaiono nettamente più protette (–32% nei maschi, –26% nelle femmine rispetto al Nord)<sup>Tabella 20</sup>.

### Sopravvivenza

Nel periodo 2005-2007 la sopravvivenza per carcinoma gastrico si conferma bassa (34% a 5 anni nei maschi, 36% nelle femmine) e in modesto aumento rispetto ai periodi precedenti<sup>Tabelle 13a-b</sup>. Analogamente a quanto accade anche in altre neoplasie aggressive, il rischio di esito infausto si concentra nel breve termine rispetto alla diagnosi. La probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni si modifica dopo la diagnosi, essendo per i sopravvissuti ad 1 e 5 anni rispettivamente 57% e 86% tra gli uomini e 58% e 89% tra le donne<sup>Tabella 14</sup>. Tra le diverse aree geografiche italiane non si osservano sostanziali differenze di sopravvivenza<sup>Tabella 21</sup>.

### Prevalenza

Poco più di 69.000 persone, equamente distribuite tra maschi e femmine (55 vs 45%) vivono in Italia con una diagnosi di carcinoma gastrico<sup>Figura 6</sup>, il 3,1% di tutti i soggetti con tumore. Il 20% di questa coorte si trova a meno di due anni dalla diagnosi, il 39% entro i 5 e il 40% oltre i 10 anni. Si tratta per lo più anche per questo tumore di pazienti oltre i 75 anni di età, in cui si osservano 680 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 (123 persone ogni 100.000 nel Nord-Ovest, 155 al Nord-Est, 189 al Centro) ed il Sud, con una proporzione di “sole” 63 persone/100.000, conseguenza principalmente di una minore incidenza della malattia. A livello nazionale tra i primi anni '90 e il 2006 si è osservata una modesta diminuzione della prevalenza (4% vs 3%)<sup>Tabella 15</sup>.

### Diagnosi precoce

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

### Terapia

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



e rappresenta oggi lo standard chirurgico<sup>6</sup>. La chemioterapia adiuvante dopo chirurgia “curativa” rispetto alla sola chirurgia non ha dimostrato un vantaggio significativo nel migliorare la sopravvivenza globale negli studi clinici di fase III; un miglioramento assoluto del 4-6% è stato valutato nelle meta-analisi degli studi disponibili<sup>7</sup>. Due recenti studi di fase III in popolazione asiatica dopo gastrectomia D2 hanno dimostrato rispetto alla sola chirurgia con la fluoropirimidina orale S1 un vantaggio in sopravvivenza globale a 5 anni del 10% e con il regime XELOX un vantaggio in sopravvivenza libera da malattia a 3 anni del 15% (CLASSIC Trial)<sup>8,9</sup>. Nella pratica clinica la chemioterapia adiuvante a base di composti del platino e fluoropirimidina è riservata alle neoplasie con linfonodi positivi dopo chirurgia. Discusso è il ruolo della chemio-radioterapia post-chirurgica. Nello studio INT-116 la chemioterapia con 5-fluorouracile in combinazione con la radioterapia dopo chirurgia migliora la sopravvivenza globale rispetto alla sola chirurgia in pazienti però sottoposti ad una chirurgia non ottimale (in prevalenza D0 e D1)<sup>10</sup>. Uno studio di fase III in popolazione asiatica che ha confrontato dopo gastrectomia D2 un regime di chemioterapia con capecitabina/cisplatino verso capecitabina/cisplatino e radioterapia (ARTIST Trial) non ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza libera da malattia impiegando la combinazione con la radioterapia<sup>11</sup>. In considerazione dell’elevata percentuale di ricadute dopo chirurgia “curativa” e della bassa compliance ad un’adeguata chemioterapia adiuvante, è stata valutata nel carcinoma gastrico operabile l’efficacia della chemioterapia peri-operatoria (pre e post-chirurgica) rispetto alla sola chirurgia.

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

Migliore tollerabilità viene riscontrata per il regime a tre farmaci oxaliplatino/capecitabina/epirubicina (EOX)<sup>15</sup>. L’iperespressione di HER-2 (presente in circa il 20% dei carcinomi dello stomaco) identifica un gruppo di pazienti sensibili al trattamento con il trastuzumab. Nello studio ToGa il trastuzumab in combinazione con cisplatino e capecitabina/5-fluorouracile ha prodotto un aumento di circa 2,7 mesi in sopravvivenza globale rispetto al solo cisplatino e fluoropirimidina<sup>16</sup>. Altri farmaci biologici sono stati valutati in combinazione con la chemioterapia a base di cisplatino e fluoropirimidine in studi di fase III. Il bevacizumab in combinazione con la chemioterapia non determina un aumento della sopravvivenza globale rispetto alla sola chemioterapia nello studio AVAGAST<sup>17</sup>. Lo studio EXPAND, che ha confrontato il regime cisplatino/



capecitabina in combinazione con cetuximab rispetto alla sola chemioterapia, non ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza libera da progressione con l'introduzione del cetuximab<sup>18</sup>.

Nello studio REGARD un farmaco anti-VEGFR2 il ramucirumab confrontato con placebo ha dimostrato un miglioramento della sopravvivenza globale in pazienti già sottoposti ad una I linea di chemioterapia<sup>19</sup>, e nello studio RAINBOW sempre in pazienti pretrattati la combinazione paclitaxel e ramucirumab ha mostrato un vantaggio in sopravvivenza di 2,3 mesi nei confronti della sola chemioterapia con paclitaxel<sup>20</sup>.

## Bibliografia

- Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. Etiopathogenesis of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006; 95: 218-24.
- World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research, Washington D.C. 2007, pp.265-70.
- Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer – clinical management. *Best Pract Res Gastroenterol* 2006; 20: 735-43.
- Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36: 873-80.
- AJOM, Linea Guida, Carcinoma dello stomaco, 2012, [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
- Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow-up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439-49
- The GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group, Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. A Meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:1729-37
- Sasako M, Dakuramoto S, Katai H, et al: Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II-III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; Nov 20; Epub 2011 Oct 17
- Bang Y-I, Kim YW, Yang HK, et al: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 379: 315-21.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al, Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001; 345: 725-30.
- Lee J, Lim DH, Kim S, et al: Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy I completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; 3: 268-73
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355:11-20.
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: a FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol*. 2011; 29:1715-21.
- Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al, Chemotherapy in advanced gastric cancer: a systematic review and meta-analysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2903-9.
- Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36-46.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus 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.
- 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.
- Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised open-label phase II study. *Lancet Oncol* 2013; 14: 490-99.
- Fuchs CS, Tomaek J, Cho JY, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicenter, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 383: 31-39.
- Van Cutsem E, Cheul S, Bodosky G, et al. RAINBOW: a global, phase 3, randomized, double-blind trial of ramucirumab and paclitaxel (PTX) versus placebo and PTX in the treatment of metastatic gastric cancer or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy. *Proc ASCO GI* 2014; Abstract LBA 7

## Pancreas esocrino

### Fattori di rischio

Il fumo di sigaretta, anche passivo, è il fattore di rischio in assoluto più associato alla probabilità di sviluppare un carcinoma pancreatico: i fumatori presentano infatti un rischio di incidenza da doppio a triplo rispetto ai non fumatori ed è stata identificata una relazione dose-risposta e ben documentata la diminuzione del rischio in rapporto alla cessazione del fumo<sup>1,2</sup>. La proporzione di carcinoma pancreatico attribuibile al fumo è dell'ordine del 20-30% nei maschi e del 10% nelle femmine<sup>3</sup>. Altri fattori di rischio sono chiamati in causa per la frazione dei tumori non spiegabili dalla diffusione del fumo e di altre modalità di assunzione del tabacco: fra questi i fattori dietetici. L'obesità, la ridotta attività fisica, l'alto consumo di grassi saturi e la scarsa assunzione di verdure e frutta fresca sono correlati ad un più alto rischio di contrarre la malattia<sup>4,5</sup>. È presente, anche se meno marcata, l'associazione con il consumo di 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)<sup>6</sup>. Fino al 10% dei pazienti con tumori pancreatici evidenziano una storia familiare, che in alcuni casi è possibile spiegare nel contesto di sindromi note: la sindrome di Peutz Jeghers (rischio di oltre 100 volte)<sup>7</sup>, la "sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma" (20-30 volte)<sup>8</sup>, la mutazione germline del gene BRCA-2 (3-10 volte)<sup>9</sup>, la pancreatite ereditaria (10 volte)<sup>10</sup>, e la sindrome di Lynch. Anche la presenza di varianti dei loci genomici dei gruppi sanguigni ABO (in particolare nei gruppi non O) hanno mostrato una maggiore tendenza a sviluppare tumori pancreatici.

### Incidenza

Nel 2014 sono attesi circa 12.700 nuovi casi, circa il 3% di tutti i tumori incidenti tra maschi e femmine. Solo nelle donne oltre i 70 anni il carcinoma pancreatico è compreso tra i cinque tumori più frequenti (V posto, 6% dei casi)<sup>Tabella 11</sup>. L'andamento temporale dell'incidenza di questa neoplasia, al netto delle variazioni di età nella popolazione, è in crescita significativa nelle femmine (+2,0%/anno)<sup>Tabella 16, Figure 15a-b</sup>. Netto anche per questa malattia il gradiente Nord-Sud: rispetto all'Italia settentrionale il Centro mostra livelli di incidenza pari a -18% nei maschi e a -23% nelle femmine, il Sud pari a -28% e -30% rispettivamente<sup>Tabella 17-18</sup>.

### Mortalità

Il carcinoma pancreatico, con il 7% dei decessi, entra tra le prime 5 cause di morte per tumore soltanto nel sesso femminile<sup>Tabella 6</sup>, ma nelle età centrali della vita occupa il quarto posto tra i maschi (7%) e le femmine (7%; in queste ultime anche nelle età più avanzate)<sup>Tabella 7</sup>. L'andamento nel tempo fa osservare una lieve, ma costante tendenza all'incremento negli ultimi anni (+0,6%/anno negli uomini, +1,4% statisticamente significativa nelle donne)<sup>Tabella 16, Figure 15a-b</sup>. Le

Regioni del Nord mostrano livelli superiori di mortalità (13,1 casi x 100.000 abitanti/anno negli uomini, 9,6 nelle donne) nei confronti del Centro Italia (-23% in entrambi i sessi) e del Meridione (-24% e -31%)<sup>Tabella 19-20</sup>.

### Sopravvivenza

Si tratta com'è noto di una delle neoplasie a prognosi più sfavorevole: solo il 7% degli uomini e il 9% delle donne risultano vivi a 5 anni, senza sensibili scostamenti di prognosi negli ultimi 20 anni<sup>Tabella 13a-b</sup>. Anche per questa sede la rapidità dell'evoluzione della malattia colloca la grande maggioranza degli esiti negativi entro i primi mesi dalla diagnosi. Conseguentemente la speranza di vita nei sopravvissuti si allunga sensibilmente man mano che la data di diagnosi si allontana nel tempo: la probabilità di sopravvivere ulteriori 5 anni passa infatti al 24% per i pazienti vivi a un anno dalla diagnosi e all'81% a 5 anni dalla diagnosi tra gli uomini, al 41% e 86% tra le donne<sup>Tabella 14</sup>. Non si osservano differenze significative tra le diverse aree geografiche nazionali<sup>Tabella 21</sup>.

### Prevalenza

Il relativamente ristretto numero di persone affette da questa patologia (9.636, pari allo 0,4% di tutti i pazienti oncologici, equamente distribuiti tra maschi e femmine) è direttamente collegabile all'aggressività e alla conseguente breve sopravvivenza di questo tipo di tumore<sup>Figura 6</sup>. Il 58% dei pazienti si trova infatti entro i due anni dalla diagnosi e solo il 23% oltre i 5 anni. Oltre i 75 anni di età sono complessivamente 65/100.000 abitanti le persone affette da questa patologia (46 entro i 60-74 e 17 tra i 45 e i 59 anni). Presente un gradiente Nord-Sud: 21 e 20 ogni 100.000 le persone rispettivamente al Nord-Ovest e al Nord-est, 16 al Centro e 12 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 sono diagnosticati in stadio iniziale.

### Terapia

Meno del 20% dei pazienti sono candidabili per una chirurgia con intento "curativo", con una sopravvivenza a 5 anni intorno al 20%<sup>11</sup>. Nei pazienti sottoposti a chirurgia "curativa" la chemioterapia adiuvante con 5-fluorouracile/acido folinico (ESPAC-1 Study)<sup>12</sup> o gemcitabina (CONKO-1 Study)<sup>13</sup> migliora la sopravvivenza globale rispetto alla sola chirurgia. Nel trattamento *adiuvante* la gemcitabina presenta gli stessi risultati in sopravvivenza globale del 5-fluorouracile/acido folinico (ESPAC-3 Study)<sup>14</sup>. L'efficacia della radio-chemioterapia post-operatoria appare limitata ai pazienti con chirurgia non radicale (R1)<sup>12</sup>. Nella malattia metastatica il farmaco di riferimento rimane la gemcitabina, con una sopravvivenza mediana di circa 6 mesi. I regimi di combinazione cisplatino/gemcitabina o gemcitabina/oxaliplatino non hanno dimostrato in studi randomizzati un vantaggio in sopravvivenza globale rispetto alla sola gemcitabina. Di recente in uno studio di fase III della FFCD<sup>15</sup> il regime di combinazione a tre farmaci con 5-fluorouracile/acido folinico, oxaliplatino e irinotecan (FOLFIRINOX) ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo sia in risposte

obiettive, che in sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale rispetto alla gemcitabina, e questo regime può diventare un'opzione anche per il trattamento neoadiuvante in pazienti con buon performance status. Nello studio di fase III MPACT l'associazione di nab-paclitaxel e gemcitabina confrontata con la sola gemcitabina ha dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza globale di 2,1 mesi<sup>16</sup>. L'introduzione di farmaci biologici nella malattia avanzata non ha determinato sostanziali vantaggi negli studi clinici di fase III. L'erlotinib in combinazione con la gemcitabina ha prodotto un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza globale ma clinicamente irrilevante rispetto alla sola gemcitabina<sup>17</sup>. Nei successivi studi di fase III che hanno valutato la combinazione di gemcitabina con farmaci biologici (cetuximab, bevacizumab, aflibercept, axitinib, sorafenib, masitinib) rispetto alla sola gemcitabina non è stato evidenziato alcun vantaggio in sopravvivenza con l'introduzione del farmaco biologico<sup>18-20</sup>.

## Bibliografia

1. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Lancet* 2008; 372: 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, Helzlsouer KJ, 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, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000; 119: 1447-53.
8. Lynch HT, Fusaro RM. Pancreatic cancer and the familial atypical multiple mole melanoma (FAMMM) syndrome. *Pancreas* 1991; 6: 127-31.
9. Liede A, Karlan BY, Narod SA. Cancer risk for male carriers of germline mutations in BRCA1 or BRCA2: a review of the literature. *J Clin Oncol* 2004; 22: 735-42.
10. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Dimagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 442-6.
11. AIOM, Linea Guida, Carcinoma del pancreas esocrino, 2012, [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
12. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al: A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200-1210.
13. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al: Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297: 267-77.
14. Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al: Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304: 1073-81.
15. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al: FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364: 1817-25.
16. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. Updated survival from a randomized phase III trial (MPACT) of nab-paclitaxel plus gemcitabine versus gemcitabine alone for patients with metastatic adenocarcinoma of the pancreas. *Proc ASCO GI* 2014, Abstract 178.
17. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-66.
18. Philip PA, Benedetti J, Corles CL, et al: Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Trial S0205. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3605-10.
19. Kindler HL, Niedzwiecki D, Hollis D, et al: Gemcitabine plus bevacizumab compared with gemcitabine plus placebo in patients with advanced pancreatic cancer: phase III trial of the Cancer and Leukemia Group B (CALGB 80303). *J Clin Oncol* 2010; 28: 3617-22.
20. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, et al: Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomized phase III study. *Lancet Oncol* 2011; 12: 356-62.

## Fegato

### Fattori di rischio

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

### Incidenza

12.500 i nuovi casi attesi nel 2014, 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 nei due sessi dalla metà degli anni '90, al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione<sup>Tabella 16, Figure 14a-b</sup>. Come premesso e contrariamente alla maggior parte delle neoplasie, questo tumore presenta un'insorgenza leggermente superiore al Sud, che presenta rispetto al Nord valori pari ad un +8% femmine. Il Centro si caratterizza per un'incidenza più bassa sia rispetto al Nord (-36% negli uomini e -29% tra le donne)<sup>Tabella 17-18</sup>.

### Mortalità

Rientra tra le prime 5 cause di morte per tumore solo nei maschi (7%)<sup>Tabella 6</sup>, tra i quali risulta al quarto posto (8%) nella fascia di età 50-69 anni<sup>Tabella 7</sup>. La mortalità nei maschi presenta un decremento pari al -1,3%/anno, mentre nelle femmine pari al -1,8%/anno, costante per tutto il periodo esaminato<sup>Tabella 16, Figure 14a-b</sup>. In controtendenza rispetto al gradiente Nord-Sud di molte neoplasie, e analogamente all'incidenza, anche la mortalità per epatocarcinoma risulta elevata al Sud (15,2 decessi x 100.000 abitanti/anno nei maschi, 6,5 nelle femmine)<sup>Tabella 19-20</sup>.

### Sopravvivenza

Il 17% dei maschi e il 16% delle femmine che hanno contratto queste neoplasie risultano ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi (periodo 2005-2007). Rispetto ai quinquenni precedenti la speranza di vita appare proporzionalmente migliorata, sia pure nel contesto di una malattia comunque a prognosi infausta<sup>Tabella 13a-b</sup>.

La probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni aumenta progressivamente nei pazienti vivi a 1 e 5 anni (31% e 55% tra gli uomini e 27% e 45% tra

le donne)<sup>Tabella 14</sup>. Come in altre neoplasie a prognosi severa, non si osservano significative differenze in ambito nazionale<sup>Tabella 21</sup>.

### Prevalenza

In Italia risiedono 21.416 persone con pregressa diagnosi di carcinoma epatico, l'1% di tutti i pazienti con tumore, con un rapporto tra maschi e femmine di 2,2:1<sup>Figura 6</sup>. Anche per questi tumori, caratterizzati da una prognosi generalmente sfavorevole, la maggior parte delle persone si trova temporalmente in prossimità della diagnosi (il 48% entro i 2 anni, il 77% entro i 5 anni). Tra gli ultrasettantacinquenni la proporzione di persone con tumore è del 25% superiore ai 60-74enni (132/100.000 vs 106) e oltre il quintuplo rispetto ai 45-59enni. Non si osserva, come in altre neoplasie, un gradiente di distribuzione fra le diverse aree del Paese, per i motivi precedentemente addotti: 43 e 37/100.000 sono le proporzioni osservate rispettivamente nel Nord-Ovest e nel Nord-Est, 27 al Centro e 38 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 valutato e considerato vari parametri e score<sup>6</sup>. La Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Classification ha correlato gli stadi di malattia con la modalità di trattamento<sup>7</sup>. Nello stadio iniziale i pazienti con sufficiente parenchima epatico funzionante possono essere sottoposti a resezione chirurgica e meno spesso a trapianto di fegato. Negli stadi intermedi sono indicati trattamenti ablativi locali con radiofrequenza e di chemioembolizzazione attraverso catetere arterioso (TACE). Negli stadi avanzati di malattia i pazienti con buona funzionalità epatica (Child A) possono essere sottoposti a terapia con sorafenib, un inibitore multichinasico, che nello studio di fase III SHARP confrontato con placebo ha determinato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza globale<sup>8</sup>. I risultati favorevoli dello Studio SHARP sono stati confermati in uno studio anche su popolazione asiatica (ASIA-PACIFIC Trial). Di recente il tivantinib, un selettivo inibitore di c-Met, confrontato con placebo in uno studio di fase II randomizzato in pazienti già sottoposti ad una precedente terapia sistemica, ha mostrato un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia nei pazienti con tumore c-Met+<sup>9</sup>. Il brivanib, un inibitore multitarget delle tirosinasi, confrontato in uno studio di fase III con il sorafenib in pazienti con malattia in stadio avanzato non ha evidenziato alcun vantaggio in

sopravvivenza<sup>10</sup>. Nessun vantaggio in sopravvivenza è stato riscontrato anche nel confronto del brivanib verso placebo in pazienti pretrattati o con scarsa tolleranza al sorafenib<sup>11</sup>. La chemioterapia sistemica nell'epatocarcinoma presenta scarsa efficacia. Tra gli antitumorali la doxorubicina rappresenta il farmaco maggiormente attivo. Un recente studio di fase III in popolazione asiatica ha dimostrato un vantaggio in risposte obiettive e tempo alla progressione con la combinazione 5-fluorouracile/acido folinico e oxaliplatino (FOLFOX) nei confronti della doxorubicina<sup>12</sup>.

## Bibliografia

1. Fusco M, Girardi E, Piselli P, et al. Epidemiology of viral hepatitis infections in a 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, Bruix C, Bruix J: Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liv Dis* 1999; 19:329-338.
8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-390.
9. Rimassa L, Porta C, Borbath I, et al: Tivantinib (ARQ 197) versus placebo in patients (Pts) with hepatocellular carcinoma (HCC) who failed one systemic therapy: results of a randomized controlled phase II study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 15S, Abstract 4006
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. Qin S, Bai Y, Ye S, et al: Phase III study of oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX4) versus doxorubicin as palliative systemic chemotherapy in advanced HCC in Asian patients. *J Clin Oncol* 2010; 28, 15S, Abstract 4008

## Ovaio

### Fattori di rischio

Il cancro ovarico rappresenta circa il 30% di tutti i tumori maligni dell'apparato genitale femminile e occupa il decimo posto tra tutti i tumori nelle donne, con il 3% di tutti i casi. Le forme epiteliali hanno un'incidenza del 60% e rappresentano il 30% dei carcinomi del tratto genitale femminile. I tumori germinali dell'ovaio sono diagnosticati per il 40-60% in età inferiore a 20 anni, al contrario quelli epiteliali colpiscono sia le donne in età riproduttiva che in età avanzata. Le evidenze scientifiche identificano tre categorie di fattori di rischio: ormonali, ambientali e familiari. I principali fattori di rischio delle *forme epitelio-stromali di superficie* sono legati all'assetto ormonale e in particolare all'ovulazione: un aumento del rischio è stato registrato infatti, nel recente passato, nelle donne in

menopausa trattate con terapia ormonale sostitutiva (estrogenica) per almeno 10 anni<sup>1</sup>. Per contro l'alto numero di gravidanze a termine e l'uso di contraccettivi orali costituiscono un fattore protettivo<sup>2,3</sup>. Pur in presenza di queste associazioni, non sono al momento disponibili elementi in grado di collegare direttamente i suddetti fattori di rischio con il processo di cancerogenesi<sup>4</sup>. La maggior parte dei tumori ovarici epiteliali è sporadica, tuttavia nel 5-10% si riscontra un pattern familiare o ereditario. I fattori di rischio biomolecolari riguardano le mutazioni nei geni BRCA1 e BRCA2. Il gene BRCA1 risulta mutato nel 5% delle pazienti con insorgenza del cancro entro i 70 anni e complessivamente intorno a tale età la mutazione congiunta di BRCA1 e BRCA2 è associata con un rischio del 20-60%<sup>5,6</sup> ed è appannaggio delle forme sierose. Le forme sierose a basso grado appaiono più spesso correlate a mutazioni dei geni KRAS e BRAF, mentre le lesioni sierose ad alto grado sono spesso associate a mutazione di p53 e a mutazioni di BRCA1 e BRCA2<sup>7</sup>. Per quanto riguarda i tumori stromali dei cordoni sessuali è segnalata in letteratura un'associazione con infertilità e assunzione di agenti inducenti l'ovulazione per i tumori a cellule della granulosa<sup>8,9</sup> e un'associazione tra la sindrome di Peutz-Jaeghers ed alcune varianti di tumori a cellule di Sertoli. In altre forme, peraltro generalmente ad incerto comportamento, sono stati evidenziati possibili rapporti eziologici tra il gonadoblastoma e le anomalie degli organi sessuali secondari, generalmente associati a presenza di cromosoma Y<sup>10</sup>. Significativa è anche l'associazione fra carcinoma ovarico e tumore mammario per la presenza di loci comuni di suscettibilità genetica. È stata descritta un'associazione con l'esposizione ad asbesto e talco, con l'abuso di alcol, obesità e una dieta ricca di grassi<sup>11</sup>. Fumo e caffeina non sembrano invece avere evidenti relazioni.

### **Incidenza**

Sono circa 4.900 le diagnosi attese in Italia nel 2014, quasi il 3% del totale dei tumori diagnosticati tra le donne. Si stima che nel corso della vita 1 donna ogni 74 sviluppi un carcinoma ovarico<sup>Tabella 2</sup>. L'incidenza del tumore dell'ovaio mostra una discreta riduzione dalla metà degli anni '90 (-1,8%/anno), al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione<sup>Tabella 16, Figura 20</sup>. L'incidenza di questo tumore non presenta un gradiente Nord-Sud: rispettivamente sono diagnosticati al Nord 12, al Centro 10,6 e nel Meridione 10,8 casi ogni 100.000 donne/anno<sup>Tabella 16-17</sup>.

### **Mortalità**

Il carcinoma ovarico rientra tra le prime 5 cause di morte per tumore tra le donne in età inferiore a 50 anni (quarto posto, 6% del totale dei decessi oncologici) e tra le donne con 50-69 anni d'età (quinto posto, 7% del totale dei decessi)<sup>Tabella 6</sup>. La mortalità presenta un moderato decremento nel tempo (-1,2%/anno dal 1996)<sup>Tabella 16, Figura 20</sup>. Per la mortalità questo tumore presenta un moderato gradiente Nord-Sud: rispettivamente si osservano al Nord 7,3, al Centro 6,3 e nel Meridione 5,7 decessi ogni 100.000 donne/anno<sup>Tabella 19-20</sup>.

### **Sopravvivenza**

L'aggressività e la diagnosi spesso tardiva di questi tumori condizionano la



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

### Prevalenza

In Italia risiedono 37.829 donne con pregressa diagnosi di tumore dell'ovaio, il 2,5% di tutte le pazienti con tumore<sup>Figura 7</sup>. Oltre il 60% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 60-74 anni (310/100.000). Si osservano valori simili nel Centro-Nord, (149, 133 e 142/100.000 sono le proporzioni osservate rispettivamente nel Nord-Ovest, nel Nord-Est e nel Centro) mentre sono inferiori quelli del Meridione (98/100.000)<sup>Tabella 22</sup>. Analogamente a quanto osservato per incidenza, mortalità e sopravvivenza, anche la prevalenza mostra una sostanziale stabilità nel tempo<sup>Tabella 15</sup>. L'ovaio si trova attualmente al nono posto tra le sedi anatomiche in ordine di prevalenza nel sesso femminile<sup>Figura 7</sup>.

### Diagnosi precoce

A causa della sintomatologia aspecifica e tardiva, circa il 75-80% delle pazienti presenta al momento della diagnosi una malattia in fase avanzata (III-IV stadio); ben più raro (10%) è il riscontro iniziale di una neoplasia limitata agli annessi (stadio I), il più delle volte scoperta occasionalmente durante i controlli ginecologici routinari. Nel restante 10% dei casi la diagnosi viene effettuata quando la malattia è ancora circoscritta alla pelvi. L'esordio clinico è rappresentato spesso da sintomi riconducibili alla presenza di malattia avanzata come una massa addominale o ascite (quest'ultima legata sovente a carcinosi peritoneale, che configura una neoplasia in III stadio). Attualmente non sono riconosciute attività efficaci nella diagnosi precoce. Un'obiettività addominale che rivela la presenza di ascite e/o di massa annessiale può rappresentare il primo segno di malattia. Per giungere alla diagnosi clinica si rendono necessarie ulteriori indagini quali: ecografia trans-vaginale e il dosaggio dei marcatori sierici, dei quali il più accreditato è il CA125. La valutazione dell'estensione della neoplasia al peritoneo o a distanza può essere ottenuta dall'esecuzione di indagini quali la TC. La laparoscopia può essere richiesta nella stadiazione prechirurgica per identificare le pazienti con più elevata probabilità di trarre vantaggio da un trattamento medico preoperatorio.

### Terapia

Il sistema classificativo standard dei tumori epiteliali ovarici fa capo alla *Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique* (FIGO), con stadiazione patologica che contempla una chirurgia primaria effettuata secondo tempi ben scanditi dalle linee guida redatte dal Gynaecologic Group dell'EORTC. L'in-

tervento chirurgico è, di conseguenza, parte integrante della diagnosi oltre che di una corretta stadiazione. La metodica laparotomica è preferita, in quanto consente una valutazione diretta ed ampia della cavità addomino-pelvica, per contro, la tecnica laparoscopica trova indicazione nella ristadiatione 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 retroperitoneo e dell'area pelvica e paraortica. In casi selezionati (paziente in pre-menopausa con desiderio di prole) è possibile prendere in considerazione un trattamento chirurgico conservativo (conservazione di utero ed annesso controlaterale) per 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<sup>12</sup>. Nelle pazienti a basso rischio (stadio FIGO Ia e Ib con malattia ben differenziata ed istotipo non a cellule chiare) la chirurgia è risolutiva nel 95% dei casi e non vi è evidenza di vantaggio di una successiva chemioterapia adiuvante. Pazienti con tumore a rischio intermedio (stadio FIGO Ia-Ib, moderatamente differenziato) ed alto (stadio FIGO Ic-II scarsamente differenziato o a cellule chiare) si associano ad un tasso di recidiva del 25-40% e sono candidate a trattamento chemioterapico adiuvante. Lo standard prevede, ad oggi, l'utilizzo del carboplatino "*single agent*" per 4-6 cicli o la combinazione carboplatino/paclitaxel per 3-6 cicli. Nel carcinoma ovarico in fase avanzata (stadio III e IV sec. FIGO) la chirurgia ha il compito di asportare tutta la neoplasia visibile (chirurgia citoriduttiva o di *debulking*), oltre a valutarne l'estensione, poiché la presenza di residuo tumorale post-chirurgico è considerata un fattore prognostico indipendente e strettamente correlato alla sopravvivenza. Pazienti sottoposte a citoriduzione ottimale (con assenza di residuo tumorale macroscopico), infatti, presentano una netta riduzione del rischio di recidiva. Negli stadi avanzati inoperabili d'*emblée* è possibile prendere in considerazione dopo chemioterapia neoadiuvante (3 cicli) una chirurgia di seconda istanza (chirurgia d'intervallo), strategia terapeutica che non ha dimostrato sostanziali differenze rispetto all'approccio standard (chirurgia seguita da chemioterapia) in termini di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale<sup>13</sup>. Al momento, lo schema di riferimento nel trattamento adiuvante o di prima linea del carcinoma ovarico è costituito dalla combinazione di carboplatino AUC5 e paclitaxel<sup>14</sup> sebbene tale schema sia auspicabilmente da superare alla luce dei deludenti risultati dei follow up a lungo termine degli studi registrativi che

hanno mostrato tassi di recidive del 70-80% entro i primi 2 anni. Dalla necessità di migliorare questi insoddisfacenti risultati sono emersi nuovi studi formulati per valutare alternative al regime tradizionale. Le strategie adottate sono state differenti, tra queste l'aggiunta di un terzo farmaco (studio GOG 182-ICON5<sup>14</sup>, sostanzialmente negativo), l'utilizzo di nuove doppiette (studio MITO2 con equiefficacia della schedula carboplatino/doxorubicina liposomiale peghilata rispetto allo standard), la modifica del *timing* del trattamento (studio del *Japanese Gynecologic Oncology Group* con carboplatino/paclitaxel settimanale meglio tollerato ed associato a vantaggio di circa un anno in sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale a 3 anni rispetto alla schedula trisettimanale)<sup>15</sup> o della modalità di somministrazione con l'impiego della chemioterapia intraperitoneale (studio GOG 172 ha valutato l'utilizzo del cisplatino i.p. con un vantaggio rispetto allo standard di oltre un anno in sopravvivenza globale, che ha indotto l'NCI nel 2005 a raccomandarne l'utilizzo nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio III sec. FIGO sottoposte a citoriduzione ottimale. Tuttavia a causa della notevole tossicità correlata, tale approccio terapeutico è lungi da rientrare nella pratica clinica corrente).

Negli ultimi 10 anni nessuno studio ha realmente mostrato modalità terapeutiche superiori allo schema standard<sup>16</sup> per quanto attiene alla chemioterapia, mentre recenti risultati di studi clinici hanno mostrato il ruolo dei farmaci antiangiogenetici. Il bevacizumab (anticorpo monoclonale ricombinante che lega con elevata affinità il VEGFA neutralizzandolo) ha dimostrato elevata attività già in studi di fase I e II in monoterapia nella recidiva di carcinoma ovarico con tassi di risposta del 20%. Due studi randomizzati di fase III (GOG 218<sup>16</sup> e ICON7<sup>17</sup>) hanno recentemente dimostrato che l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con carboplatino/taxolo, sia in combinazione che con un mantenimento di 12-15 mesi, determina un prolungamento della PFS nel trattamento di I linea di donne affette da carcinoma ovarico sottoposte a *debulking*, oltre che in OS, in particolare negli stadi avanzati a prognosi sfavorevole (IIIB-c con residuo <1cm e IV sec. FIGO). Tali risultati hanno condotto l'EMA al termine del 2011 e l'AIFA nel 2013 ad autorizzare l'impiego del bevacizumab nel trattamento di I linea del carcinoma ovarico delle pazienti in stadio FIGO IIIB-C e IV in combinazione con carboplatino/paclitaxel e come mantenimento in monoterapia, per circa 15 mesi complessivi.

Il 70-80% delle pazienti affette da neoplasia ovarica in stadio avanzato presenta recidiva di malattia entro i primi 2 anni dal termine del trattamento. Una problematica di grande attualità risiede nella tempistica del ritrattamento della paziente recidivata. Ad oggi, si ritiene che la sola recidiva biochimica (incremento del Ca125) non richieda chemioterapia immediata<sup>18</sup>. Il follow up radiologico viene invece ritenuto utile per la selezione delle pazienti recidivate che possono giovare della chirurgia. Nel ritrattamento di pazienti affette da recidiva di tumore ovarico difficilmente si assiste a risposte durature ed un trattamento curativo il più delle volte è impossibile. Nonostante ciò molte pazienti rispondono ad una chemioterapia di seconda linea, ma meno di un terzo rimane responsivo in caso di ritrattamento successivo. Una seconda linea chemioterapica deve mirare a prolungare la sopravvivenza, migliorare la qualità di vita, ritardare la comparsa di progressione sintomatica e valutare l'efficacia di

nuovi farmaci potenzialmente attivi da includere in regimi di I linea. L'istologia sierosa, le dimensioni tumorali, il numero di siti metastatici sono fattori predittivi indipendenti correlati alla risposta al ritrattamento. La scelta terapeutica rimane subordinata all'intervallo intercorso tra la fine del trattamento con platino e la comparsa di recidiva (*Platinum free interval-PFI*). I tassi di risposta alla II linea sono compresi tra 24 e 35% in pazienti in progressione dopo prima linea con un PFI <12 mesi ed aumentano notevolmente (52-62%) quando il PFI supera i 12 mesi. Nel setting della malattia platino-sensibile (PFI >12 mesi) la scelta terapeutica prevede il riutilizzo di un regime a base di platino (carboplatino/taxolo, carboplatino/gemcitabina, carboplatino/doxorubicina liposomiale peghilata). Il tasso di risposte al trattamento di seconda linea, con platino aumenta con l'aumentare dell'intervallo libero da malattia (30-70% o più). In questo setting EMA ha approvato l'impiego di bevacizumab in combinazione con carboplatino e gemcitabina. Nel sottogruppo di pazienti platino-sensibili una chirurgia citoriduttiva secondaria ha dimostrato di essere associata ad un miglioramento netto in termini di sopravvivenza globale in caso di radicalità chirurgica giudicabile utilizzando i criteri di ottima citoriducibilità emersi dallo studio multicentrico internazionale Desktop II<sup>19</sup>, coordinato dal gruppo tedesco AGO nel quale è stato validato un sistema prognostico in grado di predire la citoriducibilità completa nelle pazienti con recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico. Il ruolo della chirurgia citoriduttiva secondaria nelle recidive da carcinoma ovarico è ancora oggetto di studi. Siamo in attesa dei risultati dello studio Desktop III che compara le due alternative di trattamento (chirurgia e CT di II linea). Le pazienti che recidivano entro 6-12 mesi dal termine della I linea (parzialmente-sensibili) presentano una sopravvivenza mediana di circa un anno. I tassi di risposte ad un trattamento di II linea variano a seconda dell'utilizzo o meno di un regime a base di platino (33 vs 27% rispettivamente). Tra le combinazioni più attive in questo sottogruppo di pazienti quella di trabectedina/doxorubicina liposomiale peghilata (PLD), carboplatino/PLD, carboplatino/paclitaxel; carboplatino/gemcitabina. Al contrario, la prognosi delle pazienti affette da malattia platino-refrattaria/resistente risulta invariabilmente infausta. La sopravvivenza libera da progressione, nonostante l'impiego di nuovi farmaci, è di 3,6 mesi mentre la sopravvivenza globale di 9,5 mesi. In questo *subset* di pazienti, i regimi di combinazione non hanno ottenuto alcun vantaggio risultando esclusivamente più tossici rispetto ai singoli farmaci. Gli agenti che si sono dimostrati più attivi nel trattamento chemioterapico di seconda linea della recidiva del tumore ovarico platino resistente/refrattaria sono il topotecan, la doxorubicina liposomiale peghilata, l'etoposide, la gemcitabina, la trabectedina.

Le nuove conoscenze, relative alle caratteristiche biologiche e alle informazioni sempre crescenti su fattori prognostici e predittivi nel carcinoma ovarico, hanno stimolato lo sviluppo di numerosi *trials* clinici sia in prima che in seconda linea con nuovi farmaci a bersaglio molecolare ottenendo importanti risultati, in particolare, nell'ambito dell'inibizione dei pathways correlati al VEGF ed agli inibitori dell'enzima PARP. L'angiogenesi nei tumori ovarici ha assunto, negli ultimi anni, una notevole rilevanza terapeutica. Elevati livelli di VEGF sono stati ritrovati oltre che sul tumore stesso, anche nel siero e nel liquido ascitico delle

pazienti affette, inoltre, la sua iper-espressione sembrerebbe associata a scarsa sopravvivenza sia negli stadi avanzati che in fase iniziale. Risultati emergenti da studi di fase II suggeriscono il notevole potenziale terapeutico di altri agenti a bersaglio molecolare. Tra questi, oltre al bevacizumab, sono stati testati o sono in corso di studio il Vargatef (BIBF 1120), il Pazopanib, l'Erlotinib, il Cediranib e gli inibitori dell'enzima PARP<sup>20-22</sup>; tali studi saranno disponibili nei prossimi anni e contribuiranno a modificare l'approccio terapeutico rendendo i trattamenti sempre più *tailored*.

## Bibliografia

1. International Agency for Research on Cancer. IARC Monograph on evaluation of carcinogenic risks to humans. Volume 72: Hormonal contraception and post menopausal hormonal therapy. IARC Press, Lyon 1999.
2. Royer J, Becher H, Chang-Claude J. Low-dose oral contraceptives: protective effect on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 95: 370-74.
3. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371:303-14.
4. Tavassoli FA, Devilee P. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon 2003.
5. Narod SA, Boyd J. Current understanding of the epidemiology and clinical implications of BRCA1 and BRCA2 mutations for ovarian cancer. *Curr Opin Obstetr Gynecol* 2002; 14: 19-26.
6. Zhang S, Royer R, Li S, McLaughlin JR, Rosen B, Risch HA, Fan I, Bradley L, Shaw PA, Narod SA. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 121:353-57.
7. Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164: 1511-18.
8. Willemssen W, Kruitwagen R, Bastiaans B, Hanselaar T, Rolland R. Ovarian stimulation and granulosa-cell tumour. *Lancet* 1993; 341:986-88.
9. Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, Moore DE, Self SG. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med*. 1994;331:771-76.
10. Scully RE, Sobin LH (eds.). World Health Organization: histological typing of ovarian tumours. 2nd ed. Springer-Verlag, Berlin 1999.
11. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a perspective studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348: 1625-38.
12. Vergote J, De Brabanter, Fyles A et al. Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001; 357: 176-82.
13. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002; 20: 1248-1259. Harter P, Sehouli J,
14. Reuss A, Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011; 21: 289-95.
15. Bookman MA, Greer BE, Ozols RF. Optimal therapy of advanced ovarian cancer: carboplatin and paclitaxel vs. cisplatin and paclitaxel (GOG 158) and an update on GOG 182-ICON5. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 735-40.
16. Burger R.A., Brady M.F., Rhee J. Independent radiologic review of GOG 218 a phase III trial of Bevacizumab (BEV) in the primary treatment of advanced epithelial ovarian cancer (EOC), primary peritoneal (PPC) or Fallopian tube cancer. *J Clin. Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 5023) ASCO 2011.
17. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011; 365: 2484-96.
18. Rustin GJ, Van der Burg ME. A randomized trial in ovarian cancer of early treatment of relapse based on CA125 level alone versus delayed treatment based on conventional clinical indicators (MRC OV05/EORTC 55955 trials). *J Clin Oncol* 2009; 27: 18s.
19. Harter P, Sehouli J, Reuss A, Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21: 289-95.
20. Hirte H, Oza A, Swenerton K, Ellard SL, et al. A phase II study of erlotinib (OSI-774) given in combination with carboplatin in patients with recurrent epithelial ovarian cancer (NCIC CTG IND.149). *Gynecol Oncol* 2010; 118: 308-12.
21. Ledermann JA, Harter P, Gourley C, et al. Randomized phase II randomized controlled study of olaparib (AZD2281) in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3798-804
22. Raja FA, Griffin CL, Qian W et al. Initial toxicity assessment of ICON6: a randomised trial of cediranib plus chemotherapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. *Br J Cancer* 2011; 105: 884-89.

## Rene

### Fattori di rischio

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

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

### Incidenza

Nel 2014 sono attesi circa 12.600 nuovi casi di tumore del rene e delle vie urinarie, circa 8.300 tra gli uomini (4% di tutti i tumori incidenti) e circa 4.300 tra le donne (3%); di questi circa 10.500 riguardano il parenchima renale, circa 2.000 le vie urinarie<sup>Tabella 3</sup>. L'incidenza del tumore del rene e delle vie urinarie mostra un incremento sia tra gli uomini (+1,4%/anno dal 1996 al 2014) sia tra le donne (+0,9%/anno dal 1996 al 2014)<sup>Tabella 16, Figure 22a-b</sup>. Il tumore del rene e delle vie urinarie presenta un gradiente Nord-Sud, con minore incidenza nelle regioni del Centro e del Sud (rispettivamente di -13% e -41% nei maschi e -13% e -45% nelle femmine)<sup>Tabella 17-18</sup>.

### Mortalità

Sulla base dei dati ISTAT, nel 2011, i decessi per tumori del rene sono stati 3.261, di cui il 64% tra gli uomini. La mortalità presenta una sostanziale stabilità

nel tempo sia tra gli uomini che tra le donne<sup>Tabella 16, Figura 22 a-b</sup>. Questo tumore presenta un modesto gradiente Nord-Sud, con valori più elevati nel settentrione sia tra gli uomini che tra le donne<sup>Tabelle 19-20</sup>.

### Sopravvivenza

Tra gli uomini il 69% di coloro che hanno contratto un tumore del parenchima renale (e il 65% con diagnosi di tumore della pelvi e vie urinarie) nella seconda metà degli anni 2000 risultano ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi. Nello stesso periodo, nelle donne, la sopravvivenza per tumori renali è del 73% a 5 anni. Ad un anno dalla diagnosi la probabilità di sopravvivere altri 5 anni aumenta all'83% in uomini e donne, per arrivare rispettivamente all'87% e al 91% a 5 anni<sup>Tabella 14</sup>. Rispetto ai quinquenni precedenti la speranza di vita appare proporzionalmente migliorata<sup>Tabelle 13a-b</sup>. Sostanzialmente uniformi appaiono i valori riscontrati al Nord e Centro Italia (tra il 66 e 69% nei maschi e tra il 68 e 72% nelle femmine), mentre il Sud presenta livelli leggermente inferiori (maschi 60%, femmine 63%)<sup>Tabella 21</sup>.

### Prevalenza

In Italia risiedono 84.413 persone con pregressa diagnosi di tumore del rene e delle vie urinarie, il 4% di tutti i pazienti con tumore<sup>Figura 7</sup>. Circa il 60% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione di casi prevalenti aumenta al crescere dell'età sia tra gli uomini sia tra le donne. Si osservano valori simili nel Centro-Nord, (uomini e donne presentano rispettivamente 237 e 126 casi/100.000 al Nord-Ovest, 238 e 142 al Nord-Est, 239 e 129 al Centro) mentre sono inferiori quelli del Meridione (95 e 65)<sup>Tabella 22</sup>.

### Diagnosi precoce

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

### Terapia

Oltre il 50% dei pazienti diagnosticati in fase precoce guarisce. Il trattamento di elezione per la malattia localizzata è il trattamento chirurgico, conservativo quando possibile. Per piccole masse periferiche è sempre (T1a) o in casi selezionati (T1b) raccomandata la nefrectomia parziale. Per i pazienti con comorbidità e a rischio chirurgico è indicato un trattamento termo-ablativo (per  $T \leq 3,5$  cm), pur consapevoli dell'alto rischio di ripresa locale<sup>12</sup>. Per tutti gli altri casi (II e III) è raccomandata la nefrectomia radicale<sup>13</sup>. La linfadenectomia, anche in assenza di linfonodi sospetti, è consigliata per una adeguata informazione sullo stadio di malattia<sup>14</sup>. Nel 25-30% dei casi i pazienti presentano una malattia metastatica alla diagnosi, e nel 5% dei casi è presente una metastasi solitaria. La nefrectomia a scopo citoriduttivo è indicata, quando fattibile, in presenza di malattia disseminata, prima dell'inizio del trattamento medico. È



inoltre indicata la metastasectomia di lesione metastatica solitaria sincrona o metacrona, soprattutto se localizzata al polmone, all'osso o all'encefalo<sup>13</sup>.

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

**Trattamento adiuvante e neoadiuvante.** I pazienti con malattia localizzata metastatizzano in una percentuale che varia dal 35% al 65%<sup>15</sup>. Ad oggi non esiste una terapia adiuvante standardizzata. Numerosi studi randomizzati sono in corso per stabilire la 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 ASSURE (sorafenib o sunitinib vs placebo in pazienti ad alto rischio), lo studio SORCE (sorafenib vs placebo in pazienti a rischio alto/intermedio) e 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). Nel setting neoadiuvante sono state riportate alcune esperienze soprattutto con l'uso di sunitinib prima della chirurgia con interessanti risultati, in presenza di neoplasie localmente avanzate/metastatiche o con massivo interessamento trombotico cavale<sup>16,17</sup>. A tutt'oggi, tale approccio terapeutico non rappresenta lo standard e deve essere confinato ai soli casi in cui sia impossibile eseguire una nefrectomia<sup>18</sup>. Due studi di fase III che prevedono l'uso di sunitinib a scopo citoreducente sono in corso: nello Studio CARMENA (NCT00930033) 576 pazienti con neoplasia renale in loco 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 citoreducente era stato infatti stabilito in studi che prevedevano l'uso delle citochine.

**Trattamento della malattia metastatica.** Il tumore del rene a cellule chiare è il sottotipo istologico più rappresentato (75%), pertanto sia i trials clinici che le linee guida hanno focalizzato il massimo interesse su questo istotipo. 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 per esempio la espressione di anidrasi carbonica IX<sup>19</sup>.

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 trials clinici è possibile attuare una terapia personalizzata di questi agenti in base al profilo individuale del paziente.

Il trattamento della malattia metastatica si basa sul livello di rischio per la sopravvivenza. La stratificazione per livelli di rischio più utilizzata è quella del MSKCC<sup>20</sup> che prevede tre livelli di rischio: favorevole, intermedio e sfavorevole. I fattori per la definizione sono 5: PS secondo Karnofsky score  $\leq 80$ , anemia, LDH superiore di 1,5 volte i limiti normali, calcemia corretta  $>10$  mg/dl, intervallo libero dalla diagnosi. L'assenza di fattori di rischio identifica il gruppo a rischio favorevole, uno o due fattori identificano il gruppo a rischio intermedio, la presenza di 3 o più fattori identifica il gruppo a rischio sfavorevole.

Allo stato attuale, per quanto riguarda **il tumore del rene a cellule chiare**, abbiamo a disposizione numerosi farmaci per la *prima linea* metastatica: a) per i livelli di rischio favorevole e intermedio sunitinib (inibitore delle tirosine kinasi VEGFR), bevacizumab (inibitore diretto del VEGF) associato a interferone, pazopanib (inibitore delle tirosine kinasi VEGFR); interleukina-2 ad alte dosi, interferone  $\alpha$ ; b) per il livello di rischio sfavorevole temsirolimus (inibitore di mTOR). Nel dettaglio, l'efficacia del sunitinib<sup>21</sup>, del bevacizumab + interferone  $\alpha$ <sup>22</sup> e del temsirolimus<sup>23</sup> è stata confrontata in prima linea in tre studi separati di fase III versus l'interferone  $\alpha$ . I risultati hanno dimostrato una superiorità di tutti gli agenti a bersaglio molecolare versus l'interferone  $\alpha$ , in termini di PFS o di OS o di entrambi. La casistica degli studi di sunitinib e bevacizumab era composta per la maggior parte ( $>70\%$ ) da pazienti con livello di rischio favorevole e intermedio, mentre la casistica dello studio temsirolimus da pazienti con livello di rischio sfavorevole (ai noti fattori di rischio MSKCC sono stati aggiunti l'intervallo libero da malattia  $< 1$  anno e  $\geq 2$  siti metastatici, ed eliminata la mancata nefrectomia). L'efficacia del pazopanib è stata dimostrata attraverso uno studio di fase III versus placebo + BSC<sup>24</sup>. La popolazione era per metà non pretrattata e per metà trattata con una precedente linea a base di citochine. La maggioranza dei pazienti aveva un livello di rischio favorevole e intermedio. Come nei precedenti studi, la maggior parte dei pazienti era stata sottoposta a nefrectomia. È stata dimostrata una superiorità statisticamente significativa in PFS, particolarmente evidente in pazienti naive. L'aggiornamento dei risultati, recentemente pubblicato, conferma i dati precedenti, ma non dimostra una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la OS per verosimile effetto del precoce ed estensivo crossover dei pazienti trattati con placebo<sup>25</sup>. Per la *seconda linea* e successive presentano efficacia everolimus (inibitore di mTOR) e sorafenib (inibitore delle tirosine kinasi VEGFR). L'efficacia del sorafenib in seconda linea è stata dimostrata in uno studio randomizzato versus placebo + BSC, in pazienti già sottoposti ad una prima linea terapeutica. I pazienti arruolati nello studio appartenevano alla categoria di rischio favorevole e intermedio. Le risposte obiettive e la PFS sono risultate superiori nel gruppo

sorafenib. Nella valutazione per OS, il gruppo sorafenib è risultato significativamente superiore al gruppo placebo non sottoposto a cross-over dopo la progressione<sup>26</sup>. L'efficacia dell'everolimus in seconda linea è stata dimostrata in uno studio randomizzato versus placebo + BSC, in pazienti già sottoposti ad una prima o seconda linea terapeutica a base di VEGFR- TKI (sunitinib e/o sorafenib). Everolimus ha dimostrato migliore PFS rispetto al placebo + BSC. Non è stata riscontrata differenza in OS, dal momento che l'80% dei pazienti del gruppo placebo aveva ricevuto everolimus dopo progressione di malattia<sup>27</sup>. Attualmente non viene riconosciuta una terza/quarta linea standardizzata dopo fallimento di everolimus.

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

La principale opzione terapeutica per il **tumore del rene non a cellule chiare** è rappresentata dal temsirolimus<sup>29</sup>, studiato in confronto con interferone  $\alpha$ . Le altre opzioni terapeutiche sono rappresentate dal sorafenib, dal sunitinib e dal pazopanib. Questi studi clinici globalmente hanno dimostrato che le terapie a bersaglio molecolare sono più efficaci delle citochine precedentemente raccomandate o del placebo + BSC, e meglio tollerate delle citochine. Resta da stabilire la durata del trattamento dei farmaci a bersaglio molecolare: dai dati disponibili emerge che il trattamento con lo stesso farmaco, in assenza di progressione, debba essere prolungato il più possibile per quanto la tossicità lo consenta, 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 risposte obiettive)<sup>30</sup>. Alcune recenti esperienze hanno dimostrato l'efficacia della gemcitabina, 5-fluorouracile, capecitabina e gemcitabina<sup>31</sup> per il sottotipo non a cellule chiare, e della doxorubicina per il solo isotipo sarcomatoide.

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

## Bibliografia

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon 2004.
2. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, Masuyer R. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. Int J Cancer 1994; 59: 494-504.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. IARC Press, Lyon 1987.
4. International Agency for Research on Cancer. IARC handbooks of cancer prevention. Weight control and physical activity. IARC Press, Lyon 2002.

5. Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer--a quantitative review. *Br J Cancer* 2001; 85: 984-90.
6. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91: 421-30.
7. Axwijk PH, Kluij I, de Jong D, Gille H, Teertstra J, Horenblas S. Hereditary causes of kidney tumours. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 433-39.
8. Verine J, Pluvinage A, Bousquet G, Lehmann-Che J, de Bazelaire C, Soufir N, Mongiat-Artus P. Hereditary renal cancer syndromes: an update of a systematic review. *Eur Urol* 2010; 58: 701-10.
9. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6290S-6295S.
10. Montani M, Heinimann K, von Teichman A, Rudolph T, Perren A, Moch H. VHL-gene deletion in single renal tubular epithelial cells and renal tubular cysts: further evidence for a cyst-dependent progression pathway of clear cell renal carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 806-15.
11. Lindor NM, Dechet CB, Greene MH, Jenkins RB, Zincke MT, Weaver AL, Wilson M, Zincke H, Liu W. Papillary renal cell carcinoma: analysis of germline mutations in the MET proto-oncogene in a clinic-based population. *Genet Test* 2001; 5: 101-16.
12. Campbell SC, Novick AC, Belldgrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol.* 2009; 182:1271-9.
13. National Comprehensive Cancer Network Guidelines: Kidney Cancer [Version 1.2011]. Available at <http://www.nccn.org>.
14. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009; 55:28-34.
15. Lam JS, Belldgrun AS, Figli RA. Adjuvant treatment for renal cell carcinoma. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:705-720.
16. Patard JJ, Thuret R, Raffi A, et al. Treatment with sunitinib enabled complete resection of massive lymphadenopathy not previously amenable to excision in a patient with renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 55: 237-39.
17. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, et al. Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma arterial thrombi. *Eur Urol* 2008; 53:845-48.
18. Schrader AJ, Steffens S, Schnoeller TJ et al. Neoadjuvant therapy of renal cell carcinoma: A novel treatment option in the era of targeted therapy? *International Journal of Urology* 2012; 19, 903-907
19. Atkins MB, Regan M, McDermott D: Update on the role of interleukin 2 and other cytokines in the treatment of patients with stage IV renal carcinoma. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6342S-6346S.
20. Motzer RJ, Mazumdar M, Bacik J et al. Survival and prognostic stratification of 670 patients with advanced renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2530-40.
21. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009; 27:3584-90.
22. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, Bajetta E, Melichar B, Bracarda S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol.* 2010; 28:2144-50.
23. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356:2271-81.
24. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2010;28:1061-68.
25. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomized, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: Final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013 in press
26. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, Szczylik C, Oudard S, Staehler M, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: Final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol.* Jul 10 2009; 27:3312-8.
27. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010;116:4256-65.
28. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378:1931-9
29. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009;26:202-09.
30. Yagoda, A., Abi-Rached, B., Petrylak, D. Chemotherapy for advanced renal- cell carcinoma: 1983-1993. *Sem Oncol* 1995; 22:42-60.
31. Rini BI, Vogelzang NJ, Dumas MC, Wade JL 3rd, Taber DA, Stadler WM. Phase II trial of weekly intravenous gemcitabine with continuous infusion fluorouracil in patients with metastatic renal cell cancer. *J Clin Oncol.* 2000;18:2419-26.
32. Hutson TE. Targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: Clinical evidence. *The Oncologist* 2011;16(suppl 2):14-22.

## Vescica

### Fattori di rischio

Più del 90% di questi tumori è costituito da carcinomi uroteliali, che rappresentano il principale tumore di tutta la via urinaria escrettrice, dalla pelvi renale all'uretra<sup>1</sup>. Diversi fattori di rischio sono stati accertati per queste neoplasie ed altri sono considerati potenziali: tra quelli accertati il fumo di sigaretta e l'esposizione ad amine aromatiche rappresentano i più importanti<sup>2</sup>. Al tabacco sono attribuiti i 2/3 del rischio complessivo nei maschi e 1/3 nelle femmine<sup>3</sup> e il rischio dei fumatori di contrarre questo tumore è da 4 a 5 volte quello dei non fumatori e aumenta con la durata e l'intensità dell'esposizione al fumo nei due sessi<sup>4</sup>. Per contro, il rischio si riduce con la cessazione del fumo e dopo 15 anni da questa il rischio torna approssimativamente quello dei non fumatori. Le esposizioni occupazionali costituiscono un altro significativo gruppo di fattori di rischio: fin dalla fine del XIX secolo è noto l'aumento di incidenza di carcinoma uroteliale tra gli occupati nelle industrie dei coloranti derivati dall'anilina<sup>5</sup>. Evidente anche il ruolo delle amine aromatiche (benzidina, 2-naftilamina) nella cancerogenesi di queste lesioni. Globalmente circa il 25% di questi tumori è attualmente attribuibile ad esposizioni lavorative<sup>6</sup>. Storicamente è noto il rischio da assunzione di fenacetina, analgesico derivato dall'anilina, oggi sostituito dal paracetamolo, suo metabolita attivo e privo della tossicità renale. Ulteriori fattori di rischio sono stati identificati nei composti arsenicali, inquinanti l'acqua potabile, classificati tra i carcinogeni di gruppo 1 dalla IARC nel 2004<sup>7</sup>. Meno convincente appare il ruolo di caffè e caffeina e dei dolcificanti, in particolare la saccarina<sup>8,9</sup>. Tra le forme meno frequenti di carcinomi vescicali si annoverano le forme adenocarcinomatose e le forme squamose, queste ultime spesso in rapporto, in aree endemiche, a infestazione da *Schistosoma haematobium*. Il carcinoma uroteliale non è generalmente considerato tra le neoplasie a trasmissione familiare, pur in presenza di famiglie con alta incidenza e forme multiple di queste lesioni e di un rischio moderatamente più alto nei parenti di primo grado<sup>10</sup>. Esiste invece un documentato aumento del rischio di carcinomi uroteliali, specie a carico del tratto superiore (pelve renale e uretere), in famiglie con carcinoma coloretale ereditario non poliposico (sindrome di Lynch)<sup>11,12</sup>.

### Incidenza

Sono circa 26.000 i nuovi casi attesi nel 2014 (il 7% di tutti i nuovi casi), circa 21.000 tra gli uomini (ove occupa il quarto posto tra i tumori incidenti oltre i 50 anni<sup>Tabelle 11</sup>) e circa 5.000 tra le donne<sup>Tabella 3</sup>. L'incidenza del tumore della vescica mostra stabilità nel tempo tra le donne e una diminuzione (-1,5%/anno) tra gli uomini, al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione<sup>Tabella 16, Figure 23a-b</sup>. Tra gli uomini questo tumore presenta valori di incidenza simili nelle varie aree del Paese (intorno a 50 casi x 100.000 al Nord e al Sud, inferiori al Centro, -22%)<sup>Tabelle 17-18</sup>. Tra le donne si osservano rispettivamente valori pari a: Nord 9,0 x 100.000, Centro 6,9, Sud e Isole 8,4<sup>Tabelle 17-18</sup>.

## Mortalità

Rappresenta il 4% del totale dei decessi oncologici, 5% tra gli uomini, 2% tra le donne (pool AIRTUM 2007-2010). La mortalità presenta una tendenza alla riduzione sia tra gli uomini (-1,4%/anno) sia tra le donne (-1,9%/anno)<sup>Tabella 16, Fig. 23a-b</sup>. Tra gli uomini questo tumore presenta valori di mortalità con un gradiente Sud-Nord (9,3 casi ogni 100.000 uomini/anno al Nord, 10,6 al Centro e 11,7 al Sud)<sup>Tabelle 19-20</sup>. Tra le donne si osservano valori simili nelle varie aree del Paese (circa 1,5/1,7 casi ogni 100.000 donne/anno)<sup>Tabelle 19-20</sup>.

## Sopravvivenza

L'80% degli uomini e delle donne che hanno contratto un tumore della vescica nella seconda metà degli anni '2000 risultano ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi. Rispetto ai periodi precedenti la speranza di vita appare moderatamente migliorata, in conseguenza della verosimile tendenza a diagnosticare lesioni in stadio sempre più precoce<sup>Tabelle 13a-b</sup>. La probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni aumenta progressivamente nei pazienti vivi a 1 e 5 anni (84% e 87% tra gli uomini e 88% e 94% tra le donne)<sup>Tabella 14</sup>, simmetricamente al rischio di decesso che, massimo nel primo anno, tende a decrescere poi sensibilmente. Non si osservano sostanziali differenze nelle varie aree del Paese<sup>Tabella 21</sup>.

## Prevalenza

In Italia risiedono 223.533 persone con pregressa diagnosi di tumore della vescica, delle quali l'81% uomini<sup>Figura 6</sup>. Il 60% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi oltre 5 anni fa. La proporzione di casi prevalenti cresce all'aumentare dell'età. Sia tra gli uomini sia tra le donne si osservano valori simili nel Centro-Nord, (in maschi e femmine rispettivamente 685 e 166 al Nord-Ovest, 617 e 161 al Nord-Est, 717 e 164 al Centro) mentre sono inferiori (582 e 107) quelli del Meridione<sup>Tabella 22</sup>.

## Diagnosi precoce

Non esistono segni o sintomi specifici delle neoplasie vescicali che ne consentano una diagnosi precoce. Il segno di più frequente riscontro, l'ematuria, è infatti comune anche alle ben più frequenti infezioni urinarie con le quali è condiviso anche gran parte del restante corredo sintomatologico. Il suo persistere o ripetersi, particolarmente se in soggetti a rischio (fumatori, esposizioni professionali) o con anamnesi positiva per tale patologia deve tuttavia indurre all'effettuazione di una cistoscopia di controllo associata ad una citologia urinaria. In caso di negatività va considerata l'effettuazione di 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 trans-uretrale (TUR-BT), con intento stadiativo, diagnostico e terapeutico. Una seconda resezione (re-TUR), da effettuarsi 6 settimane circa dopo la prima, è raccomandata in caso di resezione incompleta,

assenza di tonaca muscolare all'esame istologico o neoplasia T1 G3. I due terzi circa dei pazienti operati sviluppano una recidiva locale entro 5 anni. Il trattamento chemio- o immuno-terapico endovesicale, graduato sulla base di uno Scoring System sviluppato dall'EORTC (rischio di recidive locali: basso, intermedio, alto) riduce questa percentuale di recidive<sup>13</sup>. La concomitante presenza di carcinoma in situ (CIS) o il riscontro di neoplasia recidiva/residua alla prima rivalutazione endoscopica incrementano il rischio di progressione<sup>14</sup>. Almeno due meta-analisi<sup>15</sup> confermano l'attività della chemioterapia locale nella riduzione delle recidive post-TUR, mentre una terza (EORTC e Medical Research Council) ne dimostra l'incapacità di influenzare la progressione di malattia<sup>16</sup>. Nei pazienti ad alto rischio è quindi consigliabile effettuare una immunoterapia adiuvante con BCG e mantenimento a lungo termine (almeno 12 mesi<sup>17</sup>).

**Neoplasia uroteliale muscolo-infiltrante (Stadi T2-T4, N0/N+, M0).** La cistectomia radicale rappresenta ancor'oggi il trattamento di scelta delle neoplasie vescicali muscolo-infiltranti, anche se in pazienti selezionati è possibile attuare strategie di conservazione della vescica. Nonostante ciò, il 50% circa dei pazienti operati sviluppa metastasi a distanza e tale dato suggerisce l'opportunità di trattamenti chemioterapici peri-operatori. Per la chemioterapia neoadiuvante, la più autorevole metaanalisi evidenzia un beneficio in sopravvivenza del 5% ( $p=0,003$ ) e una riduzione del rischio di morte per malattia del 14%<sup>18-20</sup>; nonostante questi risultati, tuttavia, tale trattamento non è molto praticato e viene spesso sostituito da un trattamento adiuvante post-operatorio, gravato da maggiori tossicità, ritardi di somministrazione e dubbi sulla sua efficacia anche se potenzialmente più mirato sui pazienti ad alto rischio.

**Malattia avanzata.** Il trattamento di scelta dei pazienti con neoplasia uroteliale avanzata è rappresentato da una polichemioterapia comprendente platino, con evidenze di una maggior attività del cisplatino sul carboplatino. Storicamente è stato lo schema "M-VAC" a portare la sopravvivenza dei pazienti trattati a valori superiori ad un anno<sup>21</sup>; la pesante tossicità di questo schema, tuttavia, soprattutto in soggetti anziani o con importanti comorbidità, ne ha comportato la sostituzione, nella pratica clinica, con lo schema cisplatino e gemcitabina che ha dimostrato analoghe caratteristiche di efficacia e sopravvivenza ma minore tossicità. Tali risultati, anche se in parte criticabili da un punto di vista metodologico, sono stati confermati anche ad un follow-up più lungo<sup>22</sup>. Nei pazienti con alterata funzionalità renale ma buone condizioni generali, viene spesso impiegato il carboplatino al posto del cisplatino. Numerosi farmaci sono stati testati in studi di seconda linea ma con risultati non del tutto incoraggianti: bassi tassi di risposta, modeste mediane di sopravvivenza e rilevante tossicità. Ricordiamo la combinazione di gemcitabina e paclitaxel, effettuata ogni 2 o 3 settimane, che in due piccoli studi ha mostrato risultati interessanti ma di non facile interpretazione<sup>23,24</sup> e uno studio di fase III con vinflunina verso placebo che ha evidenziato un modesto vantaggio in sopravvivenza (6,9 vs 4,6 mesi)<sup>25</sup>.

## Bibliografia

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. 2006; 17: 71-79.
5. Dietrich H, Dietrich B. Ludwig Renh (1849-1930) pioneering findings on the aetiology of bladder tumours. *World J Urol* 2001; 19: 151-53.
6. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. *Cancer Pract* 2002; 10: 311-322.
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, methylxanthines 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: 274-78.
11. Sijmons RH, Kiemeny LA, Witjes JA, Vasen HF. Urinary tract cancer and hereditary non polypoid colorectal cancer: risks and screening options. *J Urol* 1998; 160: 466-70.
12. Crockett DG, Wagner DG, Holmäng S, et al. Upper urinary tract carcinoma in Lynch syndrome cases. *J Urol* 2011; 185: 1627-30.
13. 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.
14. Guney S, Guney N, Canogullari Z, Ergenekon E. Ta T1 low and intermediate transitional cell carcinoma of the bladder: recurrence rates and the timing of check cystoscopies within the first year. *Urol Int* 2008; 80: 124-28.
15. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res.* 2001; 21: 765- 69.
16. 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.
17. Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol* 2000; 37: 470-77.
18. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361: 1927-34.
19. 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.
20. 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.
21. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Preliminary results of M-VAC for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985; 133: 403-07.
22. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-4608.
23. 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.
24. Sternberg CN, Caldoro F, Pizzocaro G, et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001; 92: 2993-98.
25. 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.



## Tiroide

---

### Fattori di rischio

I tumori principali della tiroide sono rappresentati da: 1) carcinoma papillifero: è l'istotipo più frequente, spesso multifocale; 2) carcinoma follicolare: è prevalentemente unifocale; 3) carcinoma midollare caratterizzato dalla presenza di numerose mitosi e positività immunoistochimica per calcitonina; 4) carcinoma indifferenziato/anaplastico. L'insorgenza del carcinoma della tiroide, sia nelle forme papillari che follicolari, è legata a fattori di rischio ambientali, genetici, ormonali e loro interazioni. I fattori ambientali possono essere a loro volta distinti in genotossici e non genotossici. La ghiandola tiroide, a causa della alta captazione dello iodio introdotto normalmente con l'alimentazione, risulta infatti un tessuto particolarmente suscettibile al danneggiamento del DNA (effetti genotossici) da iodio radioattivo: gli effetti non genotossici derivano dalla stimolazione ad opera dell'incremento del TSH a sua volta associato alla carenza di iodio. Dalla valutazione di diversi studi di coorte su bambini esposti a radiazioni si è descritta, al di sotto dei 15 anni, una correlazione dose-risposta anche per valori al di sotto dei 0,10 Gy<sup>1</sup>. Al contrario irradiazioni ad alte dosi (> 10 Gy), quali quelle utilizzate in radioterapia oncologica sono associate a decremento del rischio verosimilmente in seguito a necrosi cellulare. Le radiazioni causano una rottura nel doppio filamento di DNA e conseguenti possibili riarrangiamenti degli oncogeni RET e TRK. Da qui l'ipotesi che considera le radiazioni più comunemente legate all'incremento della forma papillare. Il carcinoma follicolare è invece particolarmente legato ad una dieta povera di iodio<sup>2</sup>, condizione peraltro presente in alcune aree italiane<sup>3</sup>. La combinazione di carenza iodica e cause genetiche è ipotizzata come motivo dell'associazione con la storia clinica di gozzo<sup>4</sup>. La frequenza relativa del carcinoma papillare è maggiore nelle aree geografiche con adeguato o addirittura elevato apporto di iodio. Il carcinoma papillare mostra inoltre un'associazione con la presenza di tiroiditi linfocitarie e quindi con la possibilità di un ruolo patogenetico da parte della risposta autoimmune<sup>5,6</sup>, anche se non si può escludere la maggior quantità di accertamenti a cui sono sottoposti i pazienti con tiroidite (effetto screening) tra i fattori associati ad una maggiore incidenza. Le mutazioni TP53 sono le caratteristiche molecolari più comuni nelle forme anaplastiche. I sottogruppi dei tumori poco differenziati e scarsamente differenziati possono mostrare mutazioni BRAF che rimandano ad una possibile origine comune dalle forme meglio differenziate.

L'incidenza familiare del carcinoma midollare è ben conosciuta (circa il 25% dei casi clinicamente evidenti): si tratta di forme ereditarie ascritte alle MEN di tipo IIA, IIB e alla forma di carcinoma midollare familiare. In tutti questi casi sono state riscontrate mutazioni puntiformi o piccole delezioni *germ-line* a carico di diverse porzioni dell'oncogene RET. L'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.<sup>7</sup>

Negli ultimi dieci anni sono stati compiuti significativi passi in avanti nella



comprensione della cancerogenesi a livello molecolare. Le alterazioni molecolari meglio studiate riguardano proprio i protoncogeni RET e TRK e i geni RAS e BRAF, che sembrano essere alla base dell'insorgenza, rispettivamente, del 15% e del 40% dei carcinomi papillari.

### **Incidenza**

Il tumore della tiroide è il più frequente fra tutte le neoplasie del sistema endocrino (circa il 90%). Sono circa 15.000 i nuovi casi attesi nel 2014 (circa il 4% di tutti i nuovi casi), di cui tre quarti tra le donne<sup>Tabella 3</sup>. Tra le femmine questo tumore è globalmente al quarto posto in ordine di incidenza (5% di tutti i casi), e al secondo posto sotto i 50 anni di età (14%)<sup>Tabella 4, 11</sup>. I casi diagnosticati nel periodo 2007-2010 con conferma cito-istologica costituiscono il 98% della casistica: di questi l'84% è rappresentato da forme papillari (77% tra gli uomini e 85% tra le donne), l'8% da forme follicolari, il 3% da forme midollari, l'1% da forme anaplastiche, la quota restante da altre e non specificate morfologie. L'incidenza del tumore della tiroide mostra un netto incremento nel corso degli ultimi anni tra le donne (+ 4,3% l'anno) e un incremento, arrestatosi negli anni più recenti tra gli uomini, al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione<sup>Tabella 16, Figure 24a-b</sup>. In Italia fra i fattori esplicativi di questo andamento appare decisivo il ruolo giocato da una maggiore sensibilità e una sempre più alta diffusione delle pratiche diagnostiche<sup>8</sup>, in assenza di evidenze collegabili ad emergenze ambientali attive<sup>9</sup>. Tra gli uomini e tra le donne si osservano valori simili in tutte le aree del Paese (7-9 casi ogni 100.000 maschi /anno, 21-27 casi ogni 100.000 donne/anno)<sup>Tabella 17-18</sup>.

### **Mortalità**

Rappresenta lo 0,5% del totale dei decessi oncologici (pool AIRTUM 2007-2010). La mortalità per tumore della tiroide mostra un andamento sostanzialmente stabile sia tra gli uomini sia tra le donne, al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione<sup>Tabella 16, Figure 24a-b</sup>. Questo tumore non presenta rilevanti differenze in termini di mortalità nelle varie aree del Paese<sup>Tabella 19-20</sup>.

### **Sopravvivenza**

Il 91% degli uomini e il 96% delle donne che hanno contratto un tumore della tiroide nella seconda metà degli anni 2000 risultano ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi. A uno e cinque anni dalla diagnosi la probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni è rispettivamente del 95 e 99% sia per i maschi che per le femmine<sup>Tabella 14</sup>. Rispetto ai casi diagnosticati negli anni '90 la speranza di vita appare ulteriormente migliorata (+24 punti percentuali nei maschi, +15 nelle donne)<sup>Tabella 13a-b</sup>. In Italia si osservano valori simili o superiori rispetto agli altri Paesi<sup>Tabella 21</sup>. La sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi varia per area geografica: 88-89% al Centro-Nord, 78% al Sud nei maschi; 91-93% al Nord, 89% al Centro-Sud nelle femmine.

### **Prevalenza**

In Italia risiedono 81.131 persone con pregressa diagnosi di tumore della

tiroide, delle quali il 78% donne<sup>Figura 7</sup>. In quasi il 60% dei casi prevalenti la diagnosi risale ad oltre 5 anni prima. La proporzione di casi prevalenti è più elevata nelle fasce di età 45-59 anni (101/100.000 tra gli uomini e 363/100.000 tra le donne) e 60-74 anni (131/100.000 tra gli uomini e 377/100.000 tra le donne). Moderate appaiono le differenze tra le diverse aree del Paese: uomini e donne presentano infatti proporzioni rispettivamente di 64 e 186 casi/100.000 nel Nord-Ovest, 70 e 237 nel Nord-Est, 68 e 215 al Centro, 56 e 210 al Sud <sup>Tabella 22</sup>.

### Diagnosi precoce

Attualmente non sono riconosciute attività efficaci nella diagnosi precoce. All'esame clinico con palpazione della regione anteriore del collo e delle stazioni linfonodali laterocervicali e sovraclaveari, può seguire l'ecografia con eco-colordoppler della tiroide e delle stazioni linfonodali loco regionali ed un agoaspirato ecoguidato<sup>10</sup>.

### Terapia

**Chirurgia.** L'asportazione chirurgica della neoplasia rappresenta il primo momento della terapia del carcinoma tiroideo. La tiroidectomia totale viene consigliata in caso di neoplasie ben differenziate. In presenza di microcarcinomi papilliferi (<1cm) ed in generale in caso di presenza di fattori prognostici favorevoli è possibile proporre un intervento meno demolitivo (lobectomia con istmectomia) che riduce il fabbisogno di terapia sostitutiva e si associa ad una minore insorgenza di complicanze metaboliche (ipoparatiroidismo) e anatomiche (paralisi del nervo ricorrente). La linfadenectomia regionale comprende l'asportazione dei linfonodi pretracheali, paratracheali e giugulari omolaterali. La maggior parte degli autori ritiene opportuno riservare l'indicazione alla linfadenectomia in pazienti con interessamento linfonodale clinicamente manifesto.

**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 del tessuto tiroideo e la distruzione di eventuali focolai neoplastici residui. Si ritiene che la dose "diagnostica" di radioiodio possa inibire la successiva captazione della dose terapeutica ("stunning" tiroideo conseguente all'effetto Wolf-Chaikoff). Le strategie elaborate per ridurre l'importanza clinica di questo fenomeno comprendono l'utilizzo del TSH ricombinante che consente di mantenere un'adeguata avidità del tessuto tiroideo nei confronti del radioiodio nel corso delle fasi diagnostiche e terapeutiche successive alla chirurgia. La siderazione del residuo tiroideo può essere omessa solo in presenza di fattori prognostici particolarmente favorevoli (età giovanile, diametro <1cm). L'ablazione facilita il follow up mediante le successive scintigrafie con <sup>131</sup>I e tramite il dosaggio di tireoglobulina, che si suppone essere soppressa in caso di ablazione completa di residui tiroidei e neoplastici<sup>11</sup>.

**Radioterapia.** In caso di neoplasie indifferenziate e non più captanti il radio-iodio, 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 differenziati la chemioterapia viene utilizzata solo nella fase metastatica, in caso di malattia non ulteriormente responsiva alla terapia radiometabolica o di raggiungimento di una dose tetto di radiofarmaco. L'agente singolo dotato di maggiore efficacia è la doxorubicina, caratterizzata da tassi di risposta (quasi esclusivamente parziale) che si attestano attorno al 30-40%. Altri farmaci utilizzati in monochemioterapia sono i platini (cisplatino e carboplatino), i taxani e l'etoposide. La combinazione di doxorubicina e cisplatino non si è dimostrata superiore agli agenti singoli. Per il carcinoma anaplastico la combinazione sembra produrre risultati migliori.

**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 l'impiego degli analoghi della somatostatina a scopo palliativo nei casi di carcinoma midollare che presentano una diarrea incoercibile.

**Terapia a bersaglio molecolare.** La scoperta di mutazioni geniche e di riarrangiamenti cromosomici hanno meglio definito le caratteristiche biologiche dei tumori della tiroide. Molti studi clinici, sulla scorta di questi dati, hanno testato agenti inibitori di tirosinchinasi nella malattia avanzata o metastatica. In particolare nella malattia metastatica da carcinoma differenziato non più responsivo alla terapia radio metabolica, è raccomandato l'impiego di agenti targeted. La prima linea prevede l'uso di sorafenib (antitirosinchinasico multi-targeted) impiegato in uno studio di fase III (ASCO 2013) che ha mostrato PFS raddoppiata rispetto al placebo con aumento di ORR. Il trattamento è risultato gravato da tossicità cutanea, gastroenterica (diarrea), perdita di peso, ipertensione arteriosa con conseguente discontinuità nel trattamento pari al 20%. A fallimento della prima linea, alcuni studi hanno testato l'efficacia di altri agenti: pazopanib, sunitinib, selumetinib da soli o più recentemente in combinazione.

Per i pazienti con carcinoma midollare metastatico e sintomatico è indicato l'impiego di vandetanib che ha mostrato aumento significativo della PFS; anche cabozantinib in uno studio di fase III confrontato con placebo ha portato vantaggio in PFS con una tossicità sovrapponibile che ha fatto registrare discontinuità del trattamento nel 16% dei pazienti. Per il carcinoma anaplastico che si presenta altamente aggressivo e a prognosi rapidamente sfavorevole è stato impiegato sorafenib in pochi studi che, pur avendo arruolato un numero esiguo di pazienti, hanno evidenziato un modesto vantaggio, mentre nessun risultato si è ottenuto con pazopanib.

## Bibliografia

1. Ron E, Lubin JH, Shore RE, et al. Thyroid cancer after exposure to external radiation: a pooled analysis of seven studies. *Radiat Res* 1995; 141: 259-77.
2. William ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer in an iodine rich area: a histopathological study. *Cancer* 1977; 39: 215-22.
3. Dal Maso L, Bosetti C, La Vecchia C, et al. Risk factors for thyroid cancer: an epidemiological review focused on nutritional factors. *Cancer Causes Control* 2009; 20: 75-86.
4. Ron E, Kleinerman RA, Boice JD Jr, et al. A population-based case-control study of thyroid cancer. *J Nat Cancer Inst* 1987; 79: 1-12.
5. Takahashi MH, Thomas GA, William ED. Evidence for mutual interdependence of epithelium and stromal lymphoid cells in a subset of papillary carcinomas. *Br J Cancer* 1995; 72:813-17.
6. Tamimi DM. The association between chronic lymphocytic thyroiditis and thyroid tumors. *Int J Surg Pathol* 2002; 10: 141-46.
7. Li Volsi VA, Feind CR. Incidental medullary thyroid carcinoma in sporadic hyperparathyroidism. An expansion of the concept of C-cell hyperplasia. *Am J Clin Pathol* 1979; 71: 595-99.
8. Dal Maso L, Lise M, Zamboni P, et al. Incidence of thyroid cancer in Italy, 1991-2005: time trends and age-period-cohort effects. *Ann Oncol* 2011; 22: 957-63.
9. Lise M, Franceschi S, Buzzoni C, et al. Changes in the Incidence of Thyroid Cancer Between 1991 and 2005 in Italy: A Geographical Analysis. *Thyroid* 2012; 22: 27-34.
10. Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004; 351:1764-71.
11. Klubo-Gwiedzinska J, Burman KD, Van Nostrand D, et al. Radioiodine treatment of metastatic thyroid cancer: relative efficacy and side effect profile of preparation by thyroid hormone withdrawal versus recombinant human thyrotropin. *Thyroid* 2012; 22: 310-17.
12. Sherman SI. Targeted therapies for thyroid tumors. *Mod Pathol* 2011; 24 Suppl 2:S44-52.
13. 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.
14. Solomon B, Rischin D. Progress in molecular targeted therapy for thyroid cancer: vandetanib in medullary thyroid cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30: 119-21.
15. Elisei R, Schlumberger M.J, Muller S.P. et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer *J Clin Oncol* 2013; 31: 3639-3647.
16. Nixon IJ, Shaha A.R., Tuttle M.R. Targeted therapy in thyroid cancer *Current Opinion* 2013; 21: 130-134.
17. Haraldsdottir S. and Shah M.H. An update on clinical trials of targeted therapies in thyroid cancer. *Current Opinion* 2014; 26:36-44.
18. Wells S.A. jr, Santoro M Update: the status of clinical trials of kinase inhibitors in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99:2013-2622.

## Esofago

### Fattori di rischio

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

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

I principali fattori di rischio rimangono fumo e 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 dello SCC<sup>2</sup>. Nei Paesi dell'Est asiatico, le micotossine e i nitroso composti, metaboliti di cibi conservati o contaminati da muffe sono fra i fattori cancerogeni associati ad aumento di incidenza. L'abitudine ad ingerire bevande bollenti favorisce l'esofagite cronica e l'insorgenza di lesioni precancerose; una dieta povera di frutta e verdura fresche costituisce ulteriore fattore di rischio<sup>3</sup>. L'infezione virale da HPV, con HPV-DNA isolato soprattutto in casistiche dell'Est asiatico<sup>4</sup> non ha rilevanza in Italia.

La predisposizione familiare al SCC è stata osservata in presenza di polimorfismo del gene ALDH2 (aldeide deidrogenasi 2), con incremento dell'effetto cancerogeno dei metaboliti alcolici<sup>5</sup>, e nella tilosi (NEPPK), disordine genetico segregante con modalità autosomica dominante (gene TOC )<sup>6</sup>. Nel processo cancerogenetico dello SCC giocano un ruolo determinante anche mutazioni di geni coinvolti nella replicazione cellulare (TP53), così come l'amplificazione del gene della ciclina D1, l'inattivazione trascrizionale del gene FHIT e l'alterazione del gene DLC-1 (*deleted in lung and oesophageal cancer*)<sup>7</sup>.

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

L'esofago di Barrett rappresenta la principale condizione precancerosa dell'ADK esofageo<sup>8</sup> e l'insorgenza di adenocarcinoma è stimata in 6,3 casi ogni 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<sup>9</sup>. L'infezione da *helicobacter pylori* ha un moderato effetto protettivo<sup>10</sup>.

La predisposizione genetica per ADK ed esofago di Barrett è supportata da evidenze epidemiologiche, insorgenza più frequente e in età più precoce nella popolazione maschile di razza bianca. La presenza di clusters familiari di ADK esofageo orienta per fattori genetici, oltre che per condivisione di dieta e stili di vita familiari. Una variante del gene della glutatione transferasi (GSTP1), responsabile della detossificazione di vari carcinogeni, è stata associata ad aumentato rischio sia di esofago di Barrett (in età giovane negli affetti) che di ADK. Altre alterazioni geniche riportate in associazione ad un aumentato rischio sono mutazioni di TP53, CDKN2A, inattivazione trascrizionale di FHIT, perdita di eterozigosi in APC, varianti del gene MHC a livello della regione codificante per FOXP1<sup>11</sup>.

## Incidenza

Sono circa 2.000 i nuovi casi di carcinoma esofageo attesi in Italia nel 2014<sup>Tabella 3</sup>. Vi è progressivo calo negli uomini, stabilità nelle donne<sup>Figure 9a-b</sup>. In molti Paesi

sviluppati si osserva una progressiva diminuzione delle forme squamose, presente anche in Italia tra gli uomini, ed un aumento degli adenocarcinomi, che tra gli uomini italiani è ai limiti della significatività statistica. L'incidenza più elevata si trova nel Nord-Italia. Si rileva, rispetto al Nord, una minore frequenza al Centro (–59% nei maschi, –33% nelle femmine) e al Sud (rispettivamente –47% e –50%)<sup>Tabella 17-18</sup>.

## Mortalità

La mortalità per carcinoma esofageo rappresenta l'1% di tutti i decessi per tumore, il 2% nei maschi e l'1% nelle femmine (pool AIRTUM 2007-2010). Per osservare un decesso per tumore esofageo occorre seguire per tutto il corso della vita 194 maschi e 817 femmine.<sup>Tabella 8</sup> La mortalità per questa neoplasia rimane abbastanza stabile, con lieve tendenza al decremento solo nel sesso maschile.<sup>Figure 9a-b</sup> Il rapporto mortalità incidenza è prossimo all'unità, e la distribuzione per area geografica della mortalità ricalca l'incidenza, con valori maggiori al Nord (tassi standard di  $4,3 \times 100.000$  nei maschi e  $0,9 \times 100.000$  nelle femmine)<sup>Tabella 19-20</sup>, e più contenuti al Centro-Sud (nei maschi –49% al Centro e –47% al Sud, nelle femmine rispettivamente –56% e –33%)<sup>Tabella 19-20</sup>.

## Sopravvivenza

I carcinomi dell'esofago sono caratterizzati da prognosi molto sfavorevole perché in genere diagnosticati in fase avanzata, in quanto asintomatici o paucisintomatici in fase precoce e poco sospettati per la bassa incidenza. Nei pazienti che si sono ammalati dopo gli anni '90, si è passati tuttavia da una sopravvivenza a 5 anni del 7% negli uomini e 9% nelle donne al 13% e 17% rispettivamente<sup>Tabella 13a-b</sup>. La sopravvivenza mediana rimane inferiore ad 1 anno per la maggior parte dei pazienti, ma chi è vivente a 1 e 5 anni dalla diagnosi ha una probabilità di sopravvivere altri 5 anni rispettivamente del 32% e 95% per i maschi e del 39% e 92% per le femmine<sup>Tabella 14</sup>. La sopravvivenza presenta una tendenza alla diminuzione da Nord a Sud dell'Italia, passando per gli uomini dal 19% a 5 anni del Nord-Est al 5% del Sud e per le donne dal 6% del Nord-Est all'1% del Sud<sup>Tabella 21</sup>.

## Prevalenza

La prognosi severa condiziona la bassa prevalenza con un numero di pazienti viventi con pregressa diagnosi di carcinoma esofageo di circa 3.700 (2.800 maschi e 900 femmine). Di questi quasi la metà (46%) è a meno di due anni dalla diagnosi, il 21% tra 2 e 5 anni e il 15% oltre i 10 anni. Oltre i 60 anni la proporzione di persone con pregresso tumore esofageo è 2,5 volte superiore rispetto alla fascia di età 45-59. Significative, pur nel contesto dei piccoli numeri, le differenze territoriali: dal  $12 \times 10.000$  abitanti del Nord-Est (19% nei maschi, 6% nelle femmine), si passa infatti al  $3 \times 100.000$  (M=5%, F=1%) del Sud<sup>Tabella 21</sup>.

## Diagnosi precoce

Non ci sono evidenze a supporto di efficacia dello screening endoscopico nel ridurre la mortalità per neoplasia esofagea a causa della bassa incidenza, bassa accettabilità e dei costi elevati che si sommerebbero ai disagi di una diagnosi

di Barrett asintomatico o paucisintomatico. In presenza di Barrett con displasia di alto grado (HGD è assimilata al carcinoma iniziale) vi è indicazione alla 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<sup>12-14</sup>.

### Trattamento

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

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

L'analgia peridurale postoperatoria riduce sensibilmente le complicanze, respiratorie e il leakage anastomotico, riducendo la mortalità peri operatoria.<sup>26</sup> L'esofagectomia palliativa è un'opzione rara che si può considerare solo in caso di sanguinamento e/o perforazione con impossibilità a trattamento chemioradioterapico (CRT). Nei pazienti con neoplasia localmente avanzata, ma reseccabile e non metastatica (>cT2 e/o N positivo, comprese le metastasi linfonodali al tri-pode celiaco), la CRT preoperatoria e, per l'ADK, anche la CT perioperatoria da sola, aumentano la percentuale di resezioni radicali e la sopravvivenza globale

rispetto alla sola chirurgia<sup>27-28</sup>. Il vantaggio della CRT nell'ADK va bilanciato con l'aumento della morbidità rispetto alla sola CT. Nessuna metodologia di ristadi-azione è affidabile quanto la chirurgia nel definire la risposta al trattamento pre-operatorio<sup>29</sup>; l'intervallo suggerito fra questo e la chirurgia è di 6-8 settimane<sup>30</sup>. La CRT definitiva è riservata ai pazienti con localizzazione all'esofago cervicale (entro 5 cm dallo sfintere esofageo sup) e ai pazienti con SCC in risposta clinica completa con rischio chirurgico elevato (>5%)<sup>31</sup>.

Negli ADK con metastasi linfonodali un incremento della sopravvivenza rispetto alla chirurgia è ottenibile anche con CRT adiuvante con 4 cicli di fluoro fo-lati, la tolleranza è significativamente peggiore rispetto alla preoperatoria e solo il 60% dei pazienti è in grado di completare il trattamento senza modifiche<sup>32</sup>.

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

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

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

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

Nei pazienti con ADK metastatico con Her-2 (15-30%) iperespresso in im-munoistochimica (3+) o 2+ con conferma di amplificazione alla Fish, vi è un vantaggio in sopravvivenza associando il trastuzumab al cisplatino/fluoropir-imidine<sup>38</sup>. In entrambi gli istotipi, in presenza di recidiva locoregionale isolata non irradiata o al di fuori del campo del precedente trattamento, una CRT con campo limitato alla sede della recidiva può consentire un efficace controllo della malattia, anche utilizzando la stessa chemioterapia utilizzata in preoperatoria se c'era stata buona risposta.

## Bibliografia

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C and Parkin DM. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year.
2. Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, Tokoyama T, Okuyama K, Takahashi H, Hasegawa Y, Higuchi S, Maruyama K, Shirakura K, Ishii H. Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 1998; 19: 1383-1387.
3. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research eds. Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer: A global perspective. Second Expert Report AICR: Washington DC. 2007.
4. He D, Zhang DK, Lam KY, Ma L, Ngan HY, Liu SS, Tsao SW. Prevalence of HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma in Chinese patients and its relationship to the p53 gene mutation. *Int J Cancer* 1997; 72: 959-964.
5. Cui R, Kamatani J, Takahashi A, Usami M, Hosono N, Kavaguchi T, Tsunoda T, Kamatani N, Kubo M, Nakamura



- Y, Matsuda K.. Functional variants in ADH1B and ALDH2 coupled with alcohol and smoking synergistically enhance esophageal cancer risk. *Gastroenterology* 2009; 137: 1768-1775.A
6. Kelsell DP, Risk JM, Leigh IM, Stevens HP, Ellis A, Hennies HC, Reis A, Weissenbach J, Bishop DT, Spurr NK, Field JK. Close mapping of the focal non-epidermolytic palmoplantar keratoderma (PPK) locus associated with oesophageal cancer (TOC). *Hum Mol Genet* 1996; 5:857-860.A
  7. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds). *World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System*, Fourth Edition, IARC PRESS, Lyon 2010.
  8. Kruijpers EJ. Barrett Esophagus and life expectancy: implications for screening ? *Gastroenterol* 2011; 7:689-691
  9. 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: 1462-1470.
  11. The esophageal adenocarcinoma Genetics Consortium & The Wellcome Trust Case control Consortium: Common variant at the MHC locus and chromosome 16q24.1 predispose to Barrett's esophagus. *Nature Genetics* 2012;44: 1131-1138.
  12. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360(22):2277-88.
  13. Shaheen NJ, Peery AF, Overholt BF, Lightdale CJ, Chak A, Wang KK, et al. Biopsy depth after radiofrequency ablation of dysplastic Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2010;72(3):490-96 e1.
  14. Chennat J, Konda VJ, Ross AS, de Tejada AH, Noffsinger A, Hart J, et al. Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma--an American single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2009;104(11):2684-92.
  15. Palmes D, Bruwer M, Bader FG, Betzler M, Becker H, Bruch HP, et al. Diagnostic evaluation, surgical technique, and perioperative management after esophagectomy: consensus statement of the German Advanced Surgical Treatment Study Group. *Langenbecks Arch Surg* 2011;396(6):857-66.
  16. Choi J, Kim SG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc* 2010;24(6):1380-6.
  17. Thureau K, Palmes D, Franzius C, Minin E, Senninger N, Juergens KU, et al. Impact of PET-CT on primary staging and response control on multimodal treatment of esophageal cancer. *World J Surg* 2011;35(3):608-16.
  18. Riedel M, Hauck RW, Stein HJ, Mounyam L, Schulz C, Schomig A, et al. Preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by esophageal cancer: a prospective study. *Chest* 1998;113(3):687-95.
  19. Ott K, Bader FG, Lordick F, Feith M, Bartels H, Siewert JR. Surgical factors influence the outcome after Ivor-Lewis esophagectomy with intrathoracic anastomosis for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a consecutive series of 240 patients at an experienced center. *Ann Surg Oncol* 2009;16(4):1017-25.
  20. Leuenberger M, Kurmann S, Stanga Z. Nutritional screening tools in daily clinical practice: the focus on cancer. *Support Care Cancer* 2010;18 Suppl 2:S17-27.
  21. Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S, Amerio ML, Biffi R, Caccialanza G, et al. The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients. *Support Care Cancer* 2012;20(8):1919-28.
  22. Kranzfelder M, Buchler P, Friess H. Surgery within multimodal therapy concepts for esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): the MRI approach and review of the literature. *Adv Med Sci* 2009;54(2):158-69.
  23. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, Chen LQ, Schipper PH, Kessler KA, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2010;251(1):46-50.
  24. Sgourakis G, Gockel I, Radtke A, Musholt TJ, Timm S, Rink A, et al. Minimally invasive versus open esophagectomy: meta-analysis of outcomes. *Dig Dis Sci* 2010;55(11):3031-40.
  25. Omluo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, Reitsma JB, Fockens P, van Dekken H, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007;246(6):992-1000; discussion 00-1.
  26. Michelet P, Roch A, D'Journo XB, Blayac D, Barrau K, Papazian L, et al. Effect of thoracic epidural analgesia on gastric blood flow after oesophagectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51(5):587-94.
  27. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26(7):1086-92.
  28. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27(6):851-6.
  29. Schneider PM, Metzger R, Schaefer H, Baumgarten F, Vallbohmer D, Brabender J, et al. Response evaluation by endoscopy, rebiopsy, and endoscopic ultrasound does not accurately predict histopathologic regression after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Ann Surg* 2008;248(6):902-8.
  30. Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002;183(3):274-9.
  31. Ott K, Lordick F, Molls M, Bartels H, Biemer E, Siewert JR. Limited resection and free jejunal graft interposition for squamous cell carcinoma of the cervical oesophagus. *Br J Surg* 2009;96(3):258-66.
  32. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocar-

- cinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345(10):725-30.
33. Sgourakis G, Gockel I, Karaliotas C, Moehler M, Schimanski CC, Schmidberger H, et al. Survival after chemotherapy and/or radiotherapy versus self-expanding metal stent insertion in the setting of inoperable esophageal cancer: a case-control study. *BMC Cancer* 2012;12:70.
  34. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Pre-operative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366(22):2074-84.
  35. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355(1):11-20.
  36. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(8):1996-2004.
  37. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4991-7.
  38. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376(9742):687-97.

## Utero

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

### Fattori di rischio

#### Cervice

Il carcinoma della cervice uterina è al secondo posto nel mondo, dopo la mammella, tra i tumori che colpiscono le donne. Il fattore eziologico di questa neoplasia è costituito da un pool di ceppi ad alto rischio del Papilloma Virus umano<sup>1</sup> a trasmissione per via sessuale. La cancerogenesi è di lunga durata e il carcinoma rappresenta la fase evolutiva finale di una serie di lesioni a rischio progressivamente più alto, che particolarmente nelle fasi iniziali possono peraltro regredire spontaneamente. I fattori di rischio riguardano fondamentalmente 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. Fra gli ulteriori fattori di rischio sono stati individuati gli stati immunodepressivi, il fumo di sigaretta e la contraccezione ormonale<sup>2</sup>. Una componente familiare del rischio è stata riconosciuta, pur nella difficoltà di discriminare tra fattori propriamente genetici (immunodeficienza)<sup>3</sup> e la condivisione di fattori ambientali<sup>4,5,6</sup>. La componente del rischio associata ai diversi gruppi sociali tende a non variare con la migrazione. Nella popolazione del mondo occidentale una sottostima dell'incidenza deriva dal numero di donne a cui è stato asportato l'utero per patologie non tumorali<sup>7</sup>. La percentuale di donne isterectomizzate varia per età, etnia e area geografica e rappresenta una significativa quota di popolazione "impossibilitata" ad ammalarsi, che concorre alla riduzione del numero dei nuovi casi. L'istotipo squamocellulare è il più diffuso tra i carcinomi cervicali (oltre i 2/3 dei casi). L'adenocarcinoma rappresenta una forma meno frequente (13% in Italia).

## Corpo

Il carcinoma endometriale è tra i più frequenti tumori insorgenti nelle donne. In circa l'80% di queste lesioni l'iperestrogenismo gioca un ruolo fondamentale (contrariamente al progesterone) e caratterizza neoplasie di tipo 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 paradosso dell'ormonoterapia con antagonisti degli estrogeni per il carcinoma mammario e la stretta associazione con i (rari) tumori a cellule della granulosa e la (ancor più rara) sindrome dell'ovaio policistico<sup>8</sup>. Le neoplasie estrogeno-indipendenti si associano invece a scarsa differenziazione, insorgono in età più avanzata (menopausa), presentano differenziazioni in senso sieroso o a cellule chiare e non sono associate a pregressa iperplasia o displasia dell'endometrio.<sup>9</sup>

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

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

## Incidenza

Nell'intero corso della vita 1 donna su 163 ha la probabilità di contrarre un carcinoma cervicale e 1 su 47 un tumore maligno (principalmente un carcinoma endometriale) del corpo dell'utero<sup>Tabella 2</sup>. Sono rispettivamente 2.200 (cervice) e 8.200 (corpo) i casi attesi nel 2014<sup>Tabella 3</sup>. I carcinomi endometriali costituiscono il quarto tumore maligno ad insorgenza più frequente nelle donne (5% di tutti i tumori)<sup>Tabella 4</sup>. Le forme cervicali occupano il quinto posto al di sotto dei 50 anni di età (4% di tutte le neoplasie di questa fascia), mentre i carcinomi endometriali sono al terzo posto tra i 50 e i 69 anni (7%)<sup>Tabella 11</sup>. L'incidenza dei carcinomi della cervice uterina, di cui è diffusa da tempo la diagnosi precoce, è in costante calo nell'ultimo decennio (-2,6%/anno), mentre le forme endometriali mostrano una lieve tendenza all'aumento (+0,5%/anno)<sup>Figura 19</sup>. Tra Nord e Sud Italia si osservano differenze per le forme cervicali: rispetto al Nord Italia, il Sud presenta

valori inferiori (–8%). I carcinomi endometriali presentano incidenza inferiore rispetto al Nord nelle aree del Centro (–6%) e del Sud (–12%)<sup>Tabella 17-18</sup>.

## Mortalità

Nella popolazione femminile italiana si stima che per riscontrare un decesso per tumore dell'utero sia necessario seguire per tutta la vita 142 donne<sup>Tabella 8</sup>. Dalle statistiche di mortalità è storicamente nota la difficoltà nel discriminare la sottosede (cervice, corpo) nei decessi per tumori dell'utero. La mortalità globale per queste neoplasie è in ogni caso stabilmente in calo negli ultimi due decenni (–1,3%/anno)<sup>Figura 19</sup>. Contrariamente ad altri tipi di neoplasie, la mortalità per carcinomi dell'utero presenta valori più elevati al Sud rispetto al Nord-Italia, (+13%)<sup>Tabella 19-20</sup>.

## Sopravvivenza

La probabilità di sopravvivenza a 5 anni per i carcinomi cervicali è aumentata negli ultimi 20 anni di 8 punti percentuali (dal 63 al 71%), mentre per i carcinomi endometriali è passata dal 73 al 77%. Superato il primo anno dalla diagnosi la probabilità di sopravvivere per altri 1 e 5 anni aumenta notevolmente per tutte e due le sedi (dal 77% al 92% per la cervice, dall'82% al 92% per il corpo)<sup>Tabella 14</sup>. Tra le diverse aree del Paese non si rilevano significative differenze nella sopravvivenza (a 5 anni) per tumori cervicali (compresa tra il 70% del Centro e il 65% del Sud-Isole), mentre per il corpo dell'utero si passa dal 78% del Nord-Ovest al 71% del Sud<sup>Tabella 21</sup>.

## Prevalenza

In Italia sono poco più di 53.000 le donne con pregressa diagnosi di carcinoma cervicale. Le strategie di prevenzione, da tempo diffuse, fanno sì che solo l'8% si trovi a meno di due anni dalla diagnosi, un 14% tra i 5 e 10 anni e ben il 44% oltre i 20 anni. La proporzione di donne prevalenti è massima oltre i 75 anni di età (525 x 100.000 residenti) 1,4 volte più della proporzione tra i 60 e i 75 anni e 2,4 volte più di quella tra i 40 e i 59 anni. La proporzione di donne con pregressa diagnosi di tumore della cervice dell'utero segue nel Paese un gradiente Nord-Sud (222 x 100.000 nel Nord-Ovest, 194 nel Nord-Est, 175 al Centro e 140 nel Sud Isole).

Per quanto riguarda i tumori del corpo dell'utero sono quasi 92.000 le donne attualmente in vita che hanno ricevuto in passato questa diagnosi: il 14% è attualmente a meno di 2 anni dalla diagnosi, il 17,5% è tra i 2 e 5 anni e il 46% ha oltrepassato i 10 anni dall'insorgenza di malattia. Le proporzioni di persone prevalenti variano con l'età: oltre i 75 anni 1108 donne ogni 100.000 sono in queste condizioni, 1,4 volte più della fascia 60-75 anni e 4,7 volte più che dai 45 ai 59 anni. Tra le varie aree del Paese non si riscontra per questa sede un netto gradiente geografico (367 x 100.000 nel Nord-Ovest, 338 nel Nord-Est, 346 al Centro), soltanto nel Sud-Isole la proporzione di donne con anamnesi positiva per questa malattia è sensibilmente minore (227 x 100.000)<sup>14</sup>.

## Diagnosi precoce

### Cervice

La diagnosi precoce rappresenta l'arma più efficace nella prevenzione del

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

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

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

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

Il test per la ricerca del DNA di ceppi di HPV ad alto rischio è stato fino a poco tempo fa solo marginalmente utilizzato dai programmi di screening per follow-up post trattamento di lesioni intraepiteliali e post-colposcopia negativa o come triage nei quadri citologici di basso grado o incerto significato. Diversi studi e trial di popolazione hanno tuttavia evidenziato una maggiore sensibilità del test HPV nell'individuazione di lesioni CIN2+ rispetto al Pap-test<sup>17-18</sup>, con una riduzione di lesioni al round successivo, ancora maggiore per i cancri invasivi<sup>19</sup>. Oltre alla maggiore protezione, i trial hanno evidenziato che l'uso del test HPV come primo test di screening, con triage citologico ed eventualmente colposcopia in caso di citologia positiva conserva la stessa efficacia dei protocolli tradizionali, ma con minore tasso di accertamenti non necessari. Non è invece emerso alcun vantaggio dell'uso dell'HPV test in parallelo con il Pap-test tradizionale. Attualmente in Europa diversi documenti di indirizzo propongono l'HPV test come test primario (Linee Guida in corso di pubblicazione) e in Italia tale protocollo è al vaglio della Conferenza Stato-Regioni per la sua adozione a livello nazionale. Diverse Regioni stanno riprogrammando o hanno già riprogrammato in questo senso i loro programmi di screening anche in funzione di una maggiore efficienza<sup>20</sup>.

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

### Corpo

Il carcinoma endometriale raramente è asintomatico. Il sintomo d'esordio è rappresentato dalla perdita ematica atipica. In presenza di questo sintomo l'incidenza di carcinoma dell'endometrio, in menopausa, oscilla tra l'8 ed il 10%. La precocità del sintomo fa in modo che il 70% dei tumori endometriali sia diagnosticato quando la lesione è ancora confinata all'utero. Una percentuale variabile tra il 2,2% e il 3,1% dei carcinomi dell'endometrio rimane per lungo tempo 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 post menopausa 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 post menopausa è mandatoria l'acquisizione di una biopsia della cavità endometriale. In caso di riscontro di ispessimento della rima endometriale all'esame ecografico e in caso di comparsa di perdite ematiche atipiche in menopausa, l'esame diagnostico d'elezione è rappresentato dall'isteroscopia, che consente, in regime ambulatoriale, la visualizzazione diretta del canale cervicale e della cavità uterina con la possibilità di eseguire biopsie mirate<sup>22</sup>.

### Terapia

#### Cervice

In generale, gli stadi precoci di malattia possono essere trattati con la sola chirurgia mentre quelli localmente avanzati necessitano di un approccio integrato di radio-chemioterapia o di chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia. In particolare nei carcinomi microinvasivi, per lo stadio IA1 l'opzione di scelta è l'isterectomia semplice. In caso di desiderio di conservazione della fertilità la sola conizzazione può essere una valida alternativa<sup>23</sup>. La terapia dello stadio IA2, visto il rischio di coinvolgimento linfonodale, è rappresentata dall'isterectomia con linfadenectomia pelvica ed eventualmente paraortica. L'opzione conservativa per le pazienti desiderose di prole in questo caso prevede una ampia conizzazione con la linfadenectomia<sup>24</sup>. In caso di malattia più avanzata (stadio IB1,IIA), si può considerare sia l'opzione chirurgica che la radioterapia. La scelta viene quindi condizionata dalle caratteristiche della paziente. I vantaggi della chirur-

gia includono un tempo di trattamento relativamente breve, la possibilità di una valutazione patologica della malattia volta ad una migliore identificazione dei fattori prognostici, la conservazione delle ovaie nelle donne giovani e l'assenza degli effetti collaterali, anche a lungo termine, della radioterapia, come la stenosi vaginale, cistiti e enteriti post attiniche. 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 (linfadenectomia) documenti l'assenza di positività linfonodale. Negli stadi localmente avanzati (stadi IB2, IIA con dimensione del tumore >4 cm, III e IVA), il trattamento raccomandato è la radio-chemioterapia concomitante con l'utilizzo di regimi a base di platino come radiosensibilizzante seguita da brachiterapia<sup>25</sup>. La chemioterapia neoadiuvante, seguita da isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica e paraortica, rappresenta un approccio possibile con risposte sovrapponibili alla radioterapia sebbene una radioterapia adiuvante dopo chirurgia risulti un trattamento necessario in una percentuale di pazienti variabile dal 30 al 50%. Uno studio randomizzato recentemente pubblicato riporta un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale in pazienti con carcinoma della cervice uterina localmente avanzato sottoposte a radiochemioterapia concomitante seguita da chemioterapia sistemica verso un gruppo di controllo sottoposto alla sola radiochemioterapia concomitante. Lo studio randomizzato confirmatorio AUTOBACK è in corso. Nella malattia metastatica (stadio IVB), l'approccio terapeutico è di sola palliazione e prevede l'utilizzo di platino associato a taxani o a inibitori della topoisomerasi. L'eviscerazione è il trattamento di scelta in caso di recidiva o persistenza di malattia pelvica centrale dopo la radioterapia-chemioterapia convenzionale (National Comprehensive Cancer Network, 2009).

Uno studio recentemente pubblicato ha dimostrato come l'aggiunta del bevacizumab alla chemioterapia con carboplatino-paclitaxel aumenti di circa 3 mesi la sopravvivenza libera da progressione (5,9 vs 8,2 mesi; HR 0,67) e di circa 4 mesi la sopravvivenza globale (13,3 vs 17 mesi HR 0,71) rispetto alla sola chemioterapia (26). Il trattamento con il farmaco antiangiogenetico si accompagna ad un aumento di rischio di ipertensione arteriosa (25%), fistole (6%) ed eventi tromboembolici (8%) che vanno controbilanciati con l'efficacia ed i costi del trattamento. Sulla base di questo studio il bevacizumab riceverà l'indicazione sul 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. *Basso rischio*: tumori che infiltrano il miometrio per <50% del suo spessore totale, bene o moderatamente differenziati (stadio FIGO IA G1-G2). *Rischio intermedio*: tumori scarsamente differenziati che infiltrano il miometrio per <50% del suo spessore totale o tumori bene o moderatamente differenziati che infiltrano il miometrio per >50% del suo spessore totale (stadi FIGO IA



G3 o IB G1-G2). *Alto rischio*: tumori scarsamente differenziati che infiltrano il miometrio per >50% del suo spessore totale, stadi II-III-IV (stadi FIGO IB G3, stadio II, III e IV). Rientrano nella categoria ad alto rischio tutti i tumori dell'endometrio tipo 2 (istotipi speciali) indipendentemente dal grado di infiltrazione, grado di differenziazione e stadio.

La terapia si basa su un trattamento primario chirurgico, seguito nei casi a rischio intermedio e alto da un trattamento complementare o adiuvante. L'intervento di scelta è rappresentato dall'isterectomia totale extra fasciale eseguito per via laparoscopica negli stadi iniziali o addominale negli stadi avanzati con annessiectomia bilaterale e colpectomia del terzo superiore della vagina. La 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<sup>27</sup>. La radioterapia ha subito un importante ridimensionamento delle indicazioni nel trattamento adiuvante dei tumori dell'endometrio dopo la pubblicazione, negli ultimi anni, di una serie di studi randomizzati che non riconoscono alcun ruolo alla radioterapia nell'aumento della sopravvivenza globale, ma solo una riduzione del rischio locale di recidiva. Lo stato dell'arte del trattamento radioterapico adiuvante dei tumori dell'endometrio è riportato nella fig 1<sup>28</sup>. Nelle pazienti a rischio intermedio lo studio Portec 2<sup>29</sup>, che ha confrontato la radioterapia esterna con la brachiterapia, ha sancito quest'ultima come nuovo standard di trattamento sulla base dello stesso outcome oncologico, a prezzo di una ridotta tossicità e una migliore qualità di vita.

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

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



Il trattamento di scelta dei sarcomi dell'utero è rappresentato dall'isterectomia, mentre non abbiamo dati che l'annessiectomia bilaterale aumenti la sopravvivenza (sebbene dal 40 al 70% dei leiomioidi esprimano recettori per estrogeni e progesterone), per cui in donne in età premenopausale l'annessiectomia non è mandatoria. Il morcellamento dell'utero durante l'isterectomia laparoscopica è un fattore prognostico negativo per la sopravvivenza. La linfadenectomia non è generalmente raccomandata visto il basso rischio di metastasi linfonodali, ma l'asportazione di linfonodi sospetti o aumentati di volume è obbligatoria durante l'intervento di citoriduzione<sup>30</sup>. 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 post operatoria 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. Visto l'elevato rischio di recidiva anche nello stadio iniziale e l'assenza di efficacia della radioterapia nel controllo della recidiva, da più parti si fa strada l'idea che il trattamento sistemico vada proposto nelle pazienti ad alto rischio. Studi di fase II, non controllati, suggerirebbero un allungamento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) nelle pazienti trattate con chemioterapia adiuvante e, al momento, è in corso uno studio randomizzato internazionale di fase III che confronta 8 cicli di chemioterapia adiuvante (4 cicli di adriamicina seguiti da 4 cicli di gemcitabina-docetaxel) verso la sola osservazione e che chiarirà il ruolo della chemioterapia adiuvante nel trattamento dei leiomioidiomi uterini al primo stadio<sup>31</sup>. Nelle pazienti con malattia localmente avanzata e completamente resecata chirurgicamente, le opzioni variano dalla sola osservazione (con trattamento alla ripresa di malattia) alla radioterapia, alla terapia ormonale, alla chemioterapia adiuvante. In questi casi la decisione sul tipo di strategia deriva da un algoritmo decisionale che si basa fondamentalmente sul rapporto rischi/benefici dei trattamenti e che tiene conto della preferenza della paziente, della sua età e comorbidità, oltre che di caratteristiche proprie della malattia come lo stato recettoriale, il grado e le sedi della malattia. Uno studio francese recentemente pubblicato stabilisce che la chemioterapia postoperatoria in aggiunta alla radioterapia in pazienti con sarcomi uterini stadio I-III migliora la sopravvivenza libera da progressione a 3 anni rispetto alla sola radioterapia (41 vs 55%, p0.048) e questa è al momento l'unica evidenza randomizzata sull'utilità della chemioterapia adiuvante nei sarcomi uterini<sup>32</sup>.

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

carbазина e dalla temozolamide. Recenti evidenze scientifiche suggeriscono che possa esistere una maggiore o minore sensibilità ai farmaci rispetto alle singole istologie dei sarcomi: in questa visione l'ifosfamide e il taxotere sembrerebbero meno attivi nei leiomioidarcomi uterini della gemcitabina e delle antracicline<sup>33</sup>. L'ormonoterapia con inibitori dell'aromatasi può rappresentare una opzione terapeutica per i leiomioidarcomi 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<sup>34</sup>.

Il carcinosarcoma, il secondo per frequenza dopo il leiomioidarcoma tra i sarcomi uterini, è oggi ritenuto più simile ad un tumore epiteliale indifferenziato che ad una neoplasia con una componente bifasica epiteliale e mesenchimale. Essendo tumori con elevato rischio di meta statizzazione peritoneale e linfonodale l'approccio chirurgico deve prevedere, oltre all'isterectomia e annessiectomia bilaterale, l'omentectomia e la stadiazione completa del peritoneo e retroperitoneo. Essendo ritenuti tumori endometriali di tipo 2 e come tali ad alto rischio, il trattamento chemioterapico adiuvante è mandatorio anche al primo stadio di malattia e le opzioni chemioterapiche di prima linea comprendono la combinazione cisplatino-ifosfamide o carboplatino-paclitaxel. La radioterapia sembra avere un ruolo nel controllo locale di malattia in quanto riduce la recidiva locale ma non impatta sulla sopravvivenza; questo dato però non è confermato in tutti gli studi e il suo utilizzo dovrebbe essere discusso con la paziente in un rapporto rischi/benefici del trattamento<sup>35</sup>.

Il sarcoma dello stroma endometriale (ESS) rappresenta il 20% circa dei sarcomi uterini; è una neoplasia a comportamento clinico indolente con sopravvivenze a 5 anni riportate >90% e oggi si tende a considerarli "sarcomi di basso grado". L'isterectomia è il trattamento di scelta e, sebbene gli ESS siano ritenuti tumori ormonosensibili (esprimono recettori per estrogeni e/o progesterone in circa il 100% dei casi), dati recenti sembrano non attribuire un ruolo terapeutico alla annessiectomia, che può essere presa in considerazione nelle pazienti giovani a basso rischio. Il ruolo della linfadenectomia è controverso: sebbene siano ritenute neoplasie con uno spiccato linfotropismo, il rischio di metastasi linfonodali varia negli studi dal 7 al 19% 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<sup>36</sup>. Il trattamento adiuvante è non del tutto definito: la radioterapia sembra impattare minimamente sul controllo locale di malattia e per niente sulla sopravvivenza, per cui non c'è indicazione ad un trattamento radioterapico adiuvante in queste pazienti<sup>37</sup>. Vista l'elevata presenza di recettori per estrogeni e progesterone e la buona tollerabilità delle terapie ormonali, in molti centri si consiglia la terapia ormonale con progesterone 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 una ormonoterapia adiuvante sembra conferire un vantaggio di sopravvivenza. La chemioterapia rimane una opzione di rescue nelle pazienti ormono-non responsive al fallimento di ogni strategia ormonale; i farmaci più utilizzati sono doxorubicina +/- dacarbazina con possibilità di risposta del 18-20%<sup>38</sup>.

I sarcomi stromali di alto grado, oggi definiti sarcomi indifferenziati, sono tumori ad elevata aggressività. La chirurgia citoriduttrice (istero-annessiectomia bilaterale), seguita da chemioterapia, è la strategia di scelta. La scelta del trattamento chemioterapico segue le stesse indicazioni dei sarcomi indifferenziati dei tessuti molli<sup>38-39</sup>.

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<sup>35</sup>. Fattori di rischio per la recidiva sono rappresentati dalla infiltrazione miometriale profonda (rischio di recidiva 25%), dalla invasione linfovaskolare, dalla sarcoma out overgrowth (rischio di recidiva 44%), dalla diffusione di malattia fuori dall'utero (rischio di recidiva 25%) e dalla presenza di una componente eterologa nel tumore primitivo<sup>40</sup>. Dato che nella maggior parte dei casi la componente stromale è rappresentata dall'ESS, la gestione della malattia adiuvante (in presenza di fattori di rischio)/metastatica in queste pazienti è simile a quella dei ESS, mentre nelle pazienti in cui una sarcomatous overgrowth è documentata, la chemioterapia è ritenuta la strategia di scelta con farmaci e schedule simili a quelle utilizzate per i sarcomi indifferenziati<sup>41</sup>.

## Bibliografia

1. International Agency for Research on Cancer. IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Human Papillomaviruses. IARC Lyon 1995 (updated 1997). <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol64/volume64.pdf>
2. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Green J. Comparison of risk factors for squamous cell and adenocarcinomas of the cervix: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2004;90:1787-1791.
3. Hemminki K, Dong C, Vaitinen P. Familial risks in cervical cancer: is there an hereditary component? *Int J Cancer* 1999;82:775-781.
4. Hemminki K, Li X, Mutanen P. Familial risks in invasive and in situ cervical cancer by histological type. *Eur J Cancer Prev* 2001;10:83-9.
5. Couto E, Hemminki K. Heritable and environmental components in cervical tumors. *Int J Cancer*. 2006;119:2699-2701.
6. Hemminki K, Chen B. Familial risks for cervical tumors in full and half siblings: etiologic apportioning. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1413-4.
7. Redburn JC, Murphy MFG. Hysterectomy prevalence and adjusted cervical and uterine cancer rates in England and Wales. *Brit J Obstet Gynaecol* 2001;108:388-95.

8. Tavassoli F.A., Devilee P. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. IARC Press: Lyon 2003.
9. Cirisano FD Jr., Robboy SJ, Dodge RK, Bentley RC, Krigman HR, Synan IS, Soper JT, Clarke-Pearson DL. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77: 55-65.
10. De Fusco PA, Gaffey TA, Malkasian GD Jr., et al. (1989). Endometrial stromal sarcoma: review of Mayo Clinic experience, 1945-1980. *Gynecol Oncol* 1989; 35: 8-14.
11. Li H, Wang J, Ma X, Sklar J. Gene fusions and RNA splicing in normal and neoplastic human cells. *Cell Cycle*. 2009; 8: 218-222.
12. Dinh TV, Slavin RE, Bhagavan BS, et al. Mixed müllerian tumors of the uterus: a clinicopathologic study. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 388-392.
13. Uehara T, Onda T, Togami S, et al. Prognostic impact of the history of breast cancer and of hormone therapy in uterine carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2012; 22:280-285.
14. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto AIRTUM 2010: La prevalenza dei tumori in Italia, Persone che convivono con un tumore, lungosopravvivenze e guariti. *Epidemiol Prev* 2010; 34(suppl. 2): 70-71.
15. Osservatorio nazionale Screening. <http://www.osservatorionazionale screening.it/content/i-numeri-degli-screening>
16. Jeong BK, Choi DH, Huh SJ, et al. The role of squamous cell carcinoma antigen as a prognostic and predictive factor in carcinoma of uterine cervix. *Radiat Oncol J*. 2011 ;29:191-8.
17. Bulkman NW, Berkhof J, Rozendaal L, et al. Human papillomavirus DNA testing for the detection of cervical intraepithelial neoplasia grade 3 and cancer: 5-year follow-up of a randomised controlled implementation trial. *Lancet*. 2007;370:1764-72.
18. Rijkaart DC, Berkhof J, Rozendaal L, van Kemenade FJ, Bulkman NW, Heideman DA, Kenter GG, Cuzick J, Snijders PJ, Meijer CJ. Human papillomavirus testing for the detection of high-grade cervical intraepithelial neoplasia and cancer: final results of the POBASCAM randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13:78-88.
19. Ronco G, Giorgi-Rossi P, Carozzi F, et al.; New Technologies for Cervical Cancer screening (NTCC) Working Group. Efficacy of human papillomavirus testing for the detection of invasive cervical cancers and cervical intraepithelial neoplasia: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2010;11:249-57.
20. Giorgi Rossi P. HPV test come test primario di screening: perché, come e quando? E i costi?
21. Stato di avanzamento della campagna vaccinale per l'HPV: dati di copertura vaccinale al 30/06/2012 – Rapporto semestrale. Documento a cura del CNESPS-ISS, in collaborazione con il Coordinamento Interregionale della Sanità Pubblica (a cura di Cristina Giambi, Reparto di Epidemiologia di Malattie Infettive del NESPS, ISS. [http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento\\_HPVP\\_30062012\\_validato.pdf](http://www.epicentro.iss.it/problemi/hpv/pdf/Aggiornamento_HPVP_30062012_validato.pdf)).
22. Lopez M. *Oncologia Medica Pratica*. Società Editrice Universo II edizione 2005, Tumori ginecologici pp 1439-49
23. Burghardt E & Holzer E. Diagnosis and treatment of micro-invasive carcinoma of the cervix uteri. *Obstet Gynecol* 1977; 49:641-653.
24. Shepherd JH, Crawford RAF & Oram DH. Radical trachelectomy: a way to preserve fertility in the treatment of early cervical cancer? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105: 912-916.
25. Song S, Rudra S, Hasselle MD, et al. The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy. *Cancer*. 2013 Jan 15;119(2):325-31
26. Tewary K, Sill M, Long IIIH, et al. Improved Survival with Bevacizumab in advanced Cervical Cancer. *NEJM*; (8): 73443
27. May K, Bryant A, Dickinson HO, Kehoe S, Morrison J. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(1): Review.
28. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology in Endometrial Cancer, 2011
29. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al; PORTEC Study Group. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet*. 2010 ;375:816-23.
30. Chiang S, Oliva E. Recent developments in uterine mesenchymal neoplasms. *Histopathology*. 2013;62:124-37.
31. Reichardt P. The treatment of uterine sarcomas. *Ann Oncol*. 2012;23 (Suppl 10):x151-7.
32. Pautier P, Floquet A, Gladiéff 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
33. Casali PG. Histology- and non-histology-driven therapy for treatment of soft tissue sarcomas. *Ann Oncol*. 2012 Sep;23 Suppl 10:167-9
34. Tropé CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol*. 2012 ;51:694-705.
35. Shah SH, Jagannathan JP, Krajewski K, O'Regan KN, George S, Ramaiah NH. Uterine sarcomas: then and now. *AJR Am J Roentgenol*. 2012;199:213-23.
36. Nam JH. Surgical treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25:751-60.
37. Sampath S, Gaffney DK. Role of radiotherapy treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25:761-72.
38. Hensley ML. Role of chemotherapy and biomolecular therapy in the treatment of uterine sarcomas. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2011;25:773-82.
39. García-Martínez E, Egea Prefasi L, García-Donas J, et al. Current management of uterine sarcomas. *Clin Transl Oncol*. 2011;13:307-14.
40. Naaman Y, Shveiky D, Ben-Shachar I, et al. Uterine sarcoma: prognostic factors and treatment evaluation. *Isr Med Assoc J*. 2011 ;13:76-9.
41. Seddon BM, Davda R. Uterine sarcomas--recent progress and future challenges. *Eur J Radiol*. 2011;78:30-40.

## Melanoma

---

### Fattori di rischio

Circa l'85% dei melanomi cutanei che insorgono annualmente nel mondo interessano le popolazioni di Nord-America, Europa e Oceania<sup>1</sup>. La sua incidenza varia sensibilmente tra le diverse aree del mondo predominando nella razza caucasica. Si tratta di uno dei principali tumori che insorgono in giovane età e costituisce in Italia, attualmente, il terzo tumore più frequente in entrambi i sessi al di sotto dei 50 anni.

Il rischio di insorgenza del melanoma cutaneo è legato a fattori genetici, fenotipici, ambientali e alle combinazioni tra questi<sup>2</sup>; tra i fattori genetici e fenotipici responsabili del 10-15% dei melanomi cutanei si annoverano il fototipo cutaneo chiaro, il numero totale di nevi ed in particolare di nevi displastici, la storia familiare di melanoma per la quale è stata invocata la mutazione ereditaria di un gene oncosoppressore (CDKN2A)<sup>3</sup> e di una lunga serie di alterazioni genetiche determinanti una minor attività dei fattori oncosoppressori legati al gene RB o legati alla produzione di melanina (recettore della melanocortina-1, alterazioni del gene della tirosinasi)<sup>4</sup>. Anche gli stati di immunodeficienza costituiscono un fattore di rischio personale.

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

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

Tra le sorgenti di raggi UV legate allo sviluppo di melanoma sono da ricordare i lettini abbronzanti; diversi sono gli studi pubblicati che evidenziano un significativo aumento del rischio di melanoma nei soggetti che fanno uso di lampade e/o lettini per l'abbronzatura ed il rischio è maggiore se l'esposizione avviene in giovane età<sup>8-10</sup>. Questi dati supportano infatti le indicazioni della IARC secondo cui fonti artificiali di raggi UV quali lampade e/o lettini per l'abbronzatura sono cancerogeni per l'uomo (soprattutto al di sotto dei 30 anni di età) e pertanto tali esposizioni andrebbero evitate per ridurre il rischio di insorgenza del melanoma<sup>11</sup>.

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

Da ricordare anche alcuni fattori di rischio professionali, come i prodotti chimici usati in agricoltura<sup>12</sup>, associati a sviluppo di melanoma acrale, che si sommano ai rischi di esposizione ad UV degli agricoltori. L'alterazione dello strato di ozono atmosferico ha concorso negli ultimi anni 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<sup>13</sup>.

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

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

Il melanoma cutaneo presenta quattro varianti istopatologiche, legate in parte a diversi determinanti fenotipici e ambientali: il melanoma insorgente su lentigo maligna, tipico dell'età più anziana, localizzato generalmente al volto e al collo, con prognosi generalmente favorevole; l'istotipo a diffusione superficiale, con una progressiva estensione radiale e variazioni di forma e colore, l'istotipo acro-lentiginoso, tipico delle etnie a cute fortemente pigmentata e insorgente sul palmo delle mani e pianta dei piedi e l'istotipo nodulare, che costituisce il 10-15% di tutti i melanomi cutanei, caratterizzato da crescita verticale, comportamento aggressivo e prognosi peggiore<sup>16</sup>.

## Incidenza

Circa un uomo su 69 e una donna su 86 sono destinati a sviluppare un melanoma cutaneo nel corso della vita<sup>Tabella 2</sup>, e sono quasi 11.000 i nuovi casi attesi in Italia nel 2014 (con una lieve preponderanza nei maschi)<sup>Tabella 3</sup>. L'incidenza del melanoma maligno è da anni in costante ascesa sia negli uomini (+3,6%/anno), che nelle donne (+3,7%/anno)<sup>Figure 17a-b</sup>. Gran parte di questo fenomeno (comune a tutti i Paesi sviluppati) è attribuibile alla sempre maggiore diffusione e potenza degli strumenti diagnostici, con diagnosi in stadio tendenzialmente più precoce, e all'effettivo aumento del ruolo eziopatogenetico da parte delle radiazioni UV, mentre la frazione di malattia attribuibile a fattori genetici sembra stabile nel tempo. Molto netto appare il gradiente geografico dell'incidenza, più alta al Nord, con un -18% nei maschi e -12% nelle donne del Centro Italia e -48% e -51% rispettivamente al Sud<sup>Tabella 17-18</sup>.

## Mortalità

I più recenti dati ISTAT (2011) indicano in 1807 i decessi per melanoma maligno nel nostro Paese (1054 fra gli uomini e 753 fra le donne). La probabilità di morire a causa di un melanoma maligno cutaneo è piuttosto remota: per riscontrare un decesso occorre infatti seguire per tutta la vita ben 317 maschi e 531 femmine<sup>Tabella 8</sup>. Negli ultimi decenni il trend di mortalità è risultato sostan-

zialmente stabile in entrambi i sessi<sup>Figure 17a-b</sup>. In relazione alla distribuzione dei fattori di rischio e della disponibilità di percorsi diagnostici le aree del Sud-Isole presentano una mortalità inferiore al Nord (–24% nei maschi; –13% nelle femmine); nelle Regioni del Centro-Italia si osserva una riduzione rispetto al Nord negli uomini (–24%) e un aumento (+33%) nelle donne<sup>Tabella 19-20</sup>.

### Sopravvivenza

Il melanoma maligno rappresenta una neoplasia a buona prognosi: la sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è aumentata nel corso degli ultimi due decenni di circa 14 punti percentuali nei maschi (dal 70% dei casi insorti nel 1990-92 all'84% nel 2005-2007) e di 6 punti nelle femmine (dall'83% all'89% nello stesso periodo)<sup>Tabella 13a-b</sup>. Ad 1 e 5 anni dalla diagnosi la probabilità di sopravvivere altri 5 anni aumenta rispettivamente all'87% e 96% nei maschi e al 91% e 96% nelle femmine. Un moderato gradiente Nord-Sud si osserva tra le diverse aree del Paese, con una diminuzione della sopravvivenza a 5 anni di 11 punti percentuali per i maschi (dall'84% del Nord-Ovest al 73% del Sud) e di 8 punti per le femmine (dal 90% del Nord-Ovest all'82% del Sud)<sup>Tabella 21</sup>.

### Prevalenza

Circa 81.000 persone in Italia convivono con una pregressa diagnosi di melanoma cutaneo (circa 34.000 maschi e 47.000 femmine). Abbastanza uniforme appare la distribuzione dei pazienti a differente distanza dalla diagnosi: il 18% si trova entro i primi 2 anni, il 22% tra i 2 e 5 anni, il 26% tra i 5 e 10 anni e il 35% oltre i 10 anni. La proporzione di pazienti oltre i 75 anni di età supera quelle delle fasce di età precedenti (+13% rispetto alla fascia 60-74, +81% rispetto alla fascia 45-59). Notevole, per i motivi addotti circa i fattori predisponenti all'insorgenza e alla diagnosi, il gradiente tra Nord e Sud del Paese, con proporzioni di prevalenza di 192 x 100.000 al Nord-Ovest (M=169, F=213), 179 al Nord-Est (M=150, F=207), 157 al Centro (M=136, F=176) e 69 al Sud-Isole (M=60, F=77)<sup>17, Tabella 22</sup>.

### Diagnosi precoce

Con l'esclusione delle forme nodulari "ab initio", il melanoma presenta una crescita peculiare: una prima fase di crescita orizzontale in cui le cellule tumorali presentano una diffusione prevalentemente localizzata nell'epidermide (tale fase può durare anche qualche anno), ed una fase di rapido accrescimento verticale in cui si evidenzia l'invasione dei vasi ematici e linfatici, evento associato ad elevata probabilità di sviluppo di metastasi 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)<sup>18-19</sup>. L'impiego della microscopia ad epiluminescenza/dermatoscopia in mani esperte può portare ad un incremento della sensibilità pari al 90% ed 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 85%<sup>20</sup>.



## Terapia

La chirurgia è sicuramente il trattamento di elezione per il melanoma negli stadi iniziali di malattia. Nel caso di melanomi sottili (stadio IA), alla biopsia escissionale della lesione primitiva segue un intervento di radicalizzazione mediante ampliamento del piano cicatriziale. Nei casi di melanoma primitivo con uno spessore maggiore di 1 mm, od in presenza di ulcerazione e/o di mitosi  $> 1/x \text{ mm}^2$  anche se con spessore inferiore ad 1 mm (stadio IB), contestualmente all'ampliamento del piano cicatriziale, si effettua la biopsia del linfonodo sentinella<sup>21</sup>. Il trattamento adiuvante del melanoma è contemplato nei casi ad alto rischio di recidiva, ovvero in presenza di una lesione primitiva molto spessa od ulcerata (stadio IIB-IIC) o in caso di positività metastatica dei linfonodi (stadio III)<sup>22</sup>. Attualmente l'unico trattamento adiuvante disponibile è l'interferone, il cui beneficio assoluto in termini di sopravvivenza (indipendentemente dal dosaggio e dallo schema di somministrazione) è del 3% [riduzione del rischio relativo del 18% per disease free survival (DFS) e dell'11% per sopravvivenza totale (OS)]<sup>23</sup>. Mentre sono stati negativi i risultati dello studio riguardo il trattamento adiuvante con vaccino peptidico MAGE-A3, all'ASCO di quest'anno sono stati riportati i risultati della sperimentazione per il trattamento adiuvante del melanoma III stadio con l'ipilimumab che hanno evidenziato un miglioramento della Recurrence Free Survival (RFS) nel braccio di trattamento con ipilimumab rispetto al braccio con placebo<sup>24</sup>. Sono ancora in fase di sperimentazione il vemurafenib e la combinazione dabrafenib/trametinib (nei pazienti con mutazione del gene BRAF). Nei prossimi anni i risultati definitivi di queste sperimentazioni potrebbero modificare lo standard del trattamento adiuvante del melanoma.

Nel IV stadio, la chirurgia deve essere proposta solo in caso di intervento radicale e può essere riservata come opzione terapeutica di scelta in pazienti che hanno un singolo secondarismo viscerale o una malattia oligometastatica (coinvolgimento di 1 o 2 soli organi) in particolare a livello dei tessuti molli e/o linfonodi distanti; in questi casi è dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale<sup>25</sup>.

Con l'avvento dei nuovi agenti immunoterapici (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab)<sup>26-28</sup> e target (quali il vemurafenib<sup>29</sup>, il dabrafenib<sup>30</sup>, il trametinib<sup>31</sup> e gli altri inibitori di MEK<sup>32</sup>) l'approccio al paziente con melanoma avanzato è cambiato radicalmente. Il primo step nel trattamento di un paziente con melanoma metastatico è la valutazione dello status mutazionale. Il 40-50% dei melanomi cutanei ha una mutazione in V600 del gene BRAF. Tale mutazione identifica quei pazienti che possono beneficiare del trattamento con vemurafenib e dabrafenib 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 agli agenti target quali gli inibitori di MEK<sup>32</sup> (nei mutati in NRAS) e quelli di cKIT<sup>33</sup>. La presenza nei melanomi acro-lentiginosi e delle mucose delle mutazioni di BRAF e NRAS in percentuale maggiore rispetto a quelle di cKIT, dovrebbe indurre ad avviare in



primis lo screening per queste mutazioni e successivamente a procedere con lo screening per la mutazione di cKIT. Attualmente il vemurafenib è stato approvato in Italia per il trattamento del melanoma avanzato con mutazione V600 di BRAF in prima e seconda linea. Il dabrafenib, altro inibitore di BRAF, è stato approvato in Europa ma non ancora in Italia (dovrebbe avere l'approvazione nel corso di quest'anno). Gli inibitori di MEK al momento sono utilizzati solo in studi sperimentali, mentre gli inibitori di cKIT sono utilizzati in studi sperimentali ed off label. Considerando la possibilità di valutare la presenza di mutazioni di questi tre geni, anche per il melanoma inizia a farsi strada il concetto di "triple negative" (assenza di mutazioni in BRAF, NRAS e cKIT).

Il trattamento della malattia avanzata con ipilimumab<sup>26</sup>, un anticorpo anti-CTLA-4 (una molecola regolatrice del sistema immunitario), ha rappresentato una svolta innovativa nella terapia del melanoma metastatico. Esso è in grado di prolungare la sopravvivenza dei pazienti con la possibilità di lungo-sopravvivenza (a 10 anni) nel 20% dei casi<sup>34</sup>. L'ipilimumab rappresenta un farmaco innovativo per il particolare meccanismo d'azione e per la peculiarità di prolungare la sopravvivenza con scarsi effetti sulla PFS. Il meccanismo d'azione immunologico, infatti, è responsabile di apparenti progressioni che successivamente si traducono in risposte o stabilizzazioni durature di malattia. Per tale motivo, in seguito a trattamento con ipilimumab, è necessaria una valutazione strumentale a 16 settimane con una conferma di eventuale progressione dopo 4 settimane dall'ultima valutazione strumentale. Attualmente ipilimumab è approvato in Italia nel trattamento del melanoma avanzato pretrattato (indipendentemente dallo status mutazionale del paziente). Nel novembre 2013 ha avuto dall'EMA l'estensione dell'indicazione nella prima linea di trattamento. A settembre 2014 in Italia è stato approvato in prima linea (indipendentemente dallo stato mutazionale).

Il ruolo della chemioterapia è stato stravolto dall'avvento di questi nuovi farmaci. Fino a qualche anno fa, il trattamento medico con dacarbazina in monochemioterapia era considerato un trattamento standard ed impiegato come braccio di controllo in tutti gli studi verso nuovi farmaci o combinazione di chemioterapici<sup>35</sup>. Oltre alla dacarbazina, altri agenti chemioterapici quali la fotemustina e la temozolamide avevano dimostrato una attività nei confronti del melanoma quando impiegati in monochemioterapia<sup>36</sup>. Infatti, sia fotemustina che temozolamide venivano considerate delle alternative al trattamento con dacarbazina nella prima linea. Gli studi di chemioterapia in combinazione hanno dimostrato una percentuale di risposte superiore alla sola dacarbazina<sup>37-38</sup>, ma non hanno dimostrato differenze in termini di sopravvivenza globale dei pazienti, rispetto al trattamento con dacarbazina<sup>39</sup>. 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<sup>40-43</sup>. Recentemente, il nab-paclitaxel (un nuovo chemioterapico basato su particelle di paclitaxel legate ad albumina per sospensione iniettabile) ha mostrato un miglioramento della PFS rispetto a pazienti trattati con dacarbazina<sup>44</sup>.

In caso di paziente mutato in NRAS, qualora non fosse disponibile uno studio clinico con inibitori di MEK, il trattamento con chemioterapia rappre-

senta l'indicazione di prima linea seguito dal trattamento con ipilimumab (che risulta efficace anche in presenza della mutazione di NRAS)<sup>45</sup>. L'ipilimumab, approvato nella prima linea di trattamento, rappresenta ovviamente la prima scelta terapeutica. Per quanto riguarda i melanomi con mutazioni in cKIT (acro-lentiginosi e mucosali), l'inserimento in un clinical trial con inibitori specifici (se presente) rappresenta l'indicazione secondaria. Anche in questo caso l'ipilimumab rappresenta la prima scelta, avendo ricevuto l'approvazione nella prima linea<sup>46</sup>. L'uso di inibitori di cKIT off label deve essere considerata dopo fallimento del trattamento con ipilimumab.

Nei melanomi oculari non sono presenti le classiche mutazioni in BRAF e NRAS, ma altre mutazioni tipiche dei geni GNAQ e GNA11 (per le quali al momento non esiste nessun trattamento specifico). In qualche caso è stata riscontrata la mutazione di cKIT. Nei melanomi oculari un trattamento di prima linea con chemioterapia (fotemustina, dacarbazina) ed ipilimumab in seconda linea<sup>47</sup> hanno rappresentato il trattamento di scelta. Anche in questo caso, con l'estensione dell'approvazione di ipilimumab nella prima linea, la chemioterapia ha ceduto il passo all'immunoterapia come prima scelta terapeutica.

Nei prossimi anni ci saranno ulteriori novità per il trattamento del melanoma avanzato dalla combinazione degli inibitori di BRAF e MEK<sup>48</sup> e dagli studi di fase II e III con gli anti-PD-1<sup>49-50</sup>.

## Bibliografia

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

15. Cassidy PB, Grossman D, Leachman S. Melanoma prevention. In *Emerging Therapeutics for Melanoma*. Edited by Marincola FM, Ascierto PA, Kirkwood JM. London, Future Medicine Ltd 2012: 30-42.
16. LeBoit P.E., Burg G., Weedon D, Sarasain A. (Eds.): *World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours*. IARC Press: Lyon 2006.
17. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto AIRTUM 2010: La prevalenza dei tumori in Italia, Persone che convivono con un tumore, lungosopravvivenuti e guariti. *Epidemiol Prev* 2010; 34(suppl. 2): 70-71.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Linee guida dell'oncologia italiana. Melanoma. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) 2012: 861-95. [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
22. Ascierto PA, Gogas HJ, Grob JJ, Algarra SM, Mohr P, Hansson J, Hauschild A. Adjuvant interferon alfa in malignant melanoma: An interdisciplinary and multinational expert review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85:149-61.
23. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR and Nitti D. Interferon Alpha Adjuvant Therapy in Patients With High-Risk Melanoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:493-501.
24. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, Hamid O, Robert C, Ascierto PA, Richards JM, Lebbe C, Ferraresi V, Smylie M, Weber JS, Maio M, Konto C, Gurunath RK, de Pril V, Suci S, Testori A. Ipilimumab versus placebo after complete resection of stage III melanoma: Initial efficacy and safety results from the EORTC 18071 phase III trial. *J Clin Oncol* 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA9008).
25. Brand CU, Ellwanger U, Stroebe W, et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of prognostic factors. *Cancer* 1997;79:2345-2353.
26. 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.
27. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with lambrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med*. 2013; 369:134-44.
28. 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.
29. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, Dummer R, Garbe C, Testori A, Maio M, et al: Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011, 364:2507-2516.
30. 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.
31. 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.
32. 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 Feb 12. doi:pii: S1470-2045(13)70024-X. 10.1016/S1470-2045(13)70024-X..
33. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011; 305:2327-34.
34. 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 metastatic or locally advanced, unresectable melanoma [abstract]. *Eur J Cancer* 2013, 49 (suppl 2): 24LBA.
35. Serrone L, Zeuli M, Sega FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.
36. Bajetta E, Del Vecchio M, Bernard-Marty C, et al. Metastatic melanoma: chemotherapy. *Semin Oncol* 2002;29:427-45.
37. 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.
38. 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.
39. 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.
40. 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.
41. 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.
42. Kiehlholz 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.
43. 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.
44. Hersh E, Del Vecchio M, Brown M, et al. Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) vs dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM) [abstract].

- Pigment Cell Melanoma Res 2012;25: 863.
45. Ascierto PA, Chiarion Sileni V, Del Vecchio M, et al. The European Ipilimumab Expanded Access Programme (EAP): efficacy and safety data from the Italian cohort of patients with pretreated, advanced melanoma [abstract]. Ann Oncol 2012;23: ix367.
  46. Del Vecchio M, Di Guardo L, Ascierto PA et al.. Efficacy and safety of ipilimumab 3 mg/kg in patients with pretreated, metastatic, mucosal melanoma. Eur J Cancer 2014; 50:121-7.
  47. 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.
  48. Flaherty KT, Infante JR, Daud A, et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations. N Engl J Med 2012; 367:1694-703.
  49. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. N Engl J Med 2012; 366:2443-54.
  50. Patnaik A, Kang SP, Tolcher AW, et al. Phase I study of MK-3475 (anti-PD-1 monoclonal antibody) in patients with advanced solid tumors [abstract]. J Clin Oncol 2012; 30: 2512.

## 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)<sup>1</sup>. L'incidenza di queste forme, estremamente eterogenee per biologia, morfologia e comportamento clinico, interessa tutto l'arco della vita incluso il periodo neonatale, aumenta durante la pubertà con un picco in III-IV decade di vita e presenta un ulteriore piccolo incremento nelle ultime decadi. Le curve d'incidenza per età hanno un andamento simile per le forme 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<sup>2</sup>. Evidenze di rischio sono state riscontrate attraverso studi caso/controllo con basso peso alla nascita e prematurità; altri fattori minori riguardano l'ultimogenitura (ultimi fratelli in ordine di nascita), l'età della madre al parto, l'ittero neonatale e la placenta ritenuta<sup>3</sup>. Il rischio di insorgenza di neoplasie germinali è aumentato nei maschi sterili o sub-fertili probabilmente attraverso fattori comuni coinvolti sia nell'infertilità che nella cancerogenesi. Non sono segnalate forti evidenze di rischi in età adulta: possibile tuttavia un ruolo da parte dell'ipoattività fisica e del livello socio-economico (alto). Un ruolo di alto rischio sembra essere giocato dall'immunodepressione esogena o iatrogena mentre non ci sono evidenze nei confronti di esposizioni occupazionali. Il ruolo degli estrogeni endogeni materni sullo sviluppo degli embrioni e sul rischio di tumori germinali, sostenuto per molti anni, è oggi sostanzialmente abbandonato e l'attenzione è concentrata sull'esposizione materna "ambientale" (le c.d. *everyday living conditions*) ad estrogeni e anti-androgeni<sup>4</sup>, anche se con evidenze al momento deboli. Non sono state registrate differenze tra rischi verso forme seminomatose e non seminomatose, a conferma della probabile azione degli stessi fattori cancerogenetici. Le neoplasie germinali presentano una forte e specifica associazione con la c.d. *intratubular germ-cell neoplasia unclassified* (IGCNU) e la prevalenza di questa lesione nella popolazione costituisce un preciso indice di rischio cumulativo (probabilità di insorgenza di un tumore germinale). La IGCNU è solitamente presente in concomitanza di un tumore germinale seminomatoso (85% dei casi) e non regredisce spontaneamente; essa è presente nel 2-4% dei criptorchidi adulti (vs lo 0,5% dei criptorchidi bambini) e nel 6-25% dei maschi con alterazione del genoma sessuale con cromosoma Y<sup>5</sup>. La presenza di neoplasia in un testicolo aumenta di 20-50 volte il rischio di tumore controlaterale. I seminomi *spermatocitici*, che insorgono soprattutto, ma non solo in età avanzata, non condividono l'associazione con l'IGCNU e non hanno genesi prenatale, derivando probabilmente da spermatogoni differenziati. Non sono note associazioni con fattori di rischio. Discusso e generalmente non accettato è il rischio derivante da pregressa *microlitiasi testicolare*, quadro di comunque difficile definizione (mancanza di linee-guida diagnostiche e scarsa riproducibilità).

Le neoplasie non seminomatose sono costituite da numerose forme, con picchi d'incidenza in età più giovane rispetto ai seminomi, e sono caratterizzate da una predisposizione genetica e dall'indipendenza dai fattori di rischio dei seminomi, in primis dall'assenza di associazione con la IGCNU classica, anche se sono descritte forme di tumore embrionale in situ. Tra queste forme si ricordano principalmente il *carcinoma embrionale* (picco di incidenza intorno ai 30 anni e comportamento più aggressivo rispetto al seminoma), il *tumore del sacco vitellino* (picchi di incidenza nella prima infanzia e nella post-pubertà) che rappresenta la forma più frequente nei bambini e negli adulti e 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, rari 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 S. 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 cancro prostatico, polmonare, colo rettale, renale e da melanoma maligno. Più frequente l'interessamento secondario in caso di linfomi non Hodgkin e in leucemie acute linfoblastiche (nel bambino).

### Incidenza

In Italia il tasso d'incidenza si colloca a livello di fascia medio alta, attorno a  $6 \times 100.000^6$  con una stima attorno a 1.600-2.000 nuovi casi /anno quasi equamente ripartita fra seminomi e non seminomi<sup>Tabella 3</sup>. Nella fascia di età fino a 50 anni costituiscono la principale malattia neoplastica assommando al 12% di tutte le diagnosi nel genere maschile. Dopo i 50 anni l'incidenza si riduce del 90% e oltre i 70 anni vi sono non più di una cinquantina di casi/anno<sup>Tabella 11</sup>.

### Mortalità

I tumori del testicolo hanno una bassissima mortalità che nei seminomi primo stadio non supera lo 0,4%, con valori per i non seminomi quasi sovrapponibili<sup>Tabella 6</sup>. Anche in caso di malattia avanzata la mortalità è ridotta e non supera il 20%.

Vi sono grosse differenze fra i tassi di mortalità in vari Paesi del mondo. Il rapporto fra l'incidenza standardizzata per età e la mortalità standardizzata per età costituisce un ottimo metodo di valutazione della efficienza di un sistema sanitario nella diagnosi e cura di questa malattia, proprio per la sua alta guaribilità. Il rapporto in questione è il più alto in Australia, seguito dal valore per l'Europa Occidentale mentre è più basso in Africa, soprattutto in Africa Occidentale, ma tutto il continente si colloca in ultima posizione. Va ricordato che in questi Paesi l'incidenza è molto bassa<sup>7</sup>. Non abbiamo dati per potere suggerire un'aggressività maggiore in questa parte del mondo, ma probabilmente la diagnosi negli stadi iniziali è più rara.

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

### Prevalenza

Quasi 40.000 persone hanno avuto una diagnosi in Italia di tumore al testicolo nel corso della vita con valori di circa il 10% da meno di due anni, 14% da 2-5 anni, 17% da 5-10 anni, 11% da 10-20 anni ed oltre un terzo da oltre venti anni<sup>6</sup>. La proporzione maggiore è al Nord con circa  $140 \times 100.000$  maschi mentre

al Sud scende attorno a 100x100.000, con un dato medio nazionale attorno a 120x100.000.

Indubbiamente il numero di guariti da tumore a testicolo rappresenta un'importante popolazione di studio per le possibili complicanze a lungo termine dei trattamenti impiegati<sup>8</sup>.

## Diagnosi

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

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

## Terapia

### Stadi iniziali

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

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

Al momento attuale non vi sono indicazioni su quale sia la migliore strategia in assoluto<sup>1</sup>, che va condivisa con il paziente opportunamente informato<sup>10</sup>. Nel seminoma stadio II A con adenopatie fino a 2 cm può essere suggerita la radioterapia (30Gy) sulle stazioni paraortiche e iliache omolaterali. Nello stadio II B esistono due opzioni: la radioterapia (30Gy) e tre cicli di PEB. La chemioterapia con il regime PEB è standard nello stadio IIC.

In caso di non seminoma stadio I, due opzioni sono considerate equivalenti: osservazione o chemioterapia con uno o due cicli di PEB<sup>10</sup>. La chirurgia mediante 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<sup>11</sup>. Gli elementi che vengono presi in considerazione sono per non seminomi valori di



marcatori, presenza di metastasi extrapolmonari e primitività mediastinica. Per i seminomi solo le lesioni extrapolmonari (fegato, SNC, ossa) fanno stadio intermedio (non esistono seminomi nella fascia a poor risk). Nei casi a prognosi favorevole tre cicli di PEB sono lo standard (o in alternativa 4 PE per i seminomi), mentre nei casi intermedi e poor-risk i cicli devono essere quattro con bleomicina per dodici somministrazioni.

In caso di malattia polmonare particolarmente estesa o nei rari casi di tumore primitivo (non seminoma) del mediastino (circa 1% di tutti i non seminomi) la bleomicina può essere sostituita dall'ifosfamide (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, isosfamide) o VeIP (vinblastina, ifosfamide, cisplatino), TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatino) per quattro cicli. Non sono disponibili al momento dati di confronto tra questi schemi; i dati del TIP in pazienti con pregressa remissione completa ed altri fattori favorevoli danno un tasso di guarigione del 65%<sup>12</sup>.

La chemioterapia ad alte dosi (che al momento non trova alcuna indicazione in prima linea) è stata largamente investigata nei tumori germinali refrattari o in ripresa. In prima ricaduta, anche in assenza di studi prospettici, la terapia ad alte dosi può essere presa in considerazione. In terza linea tale strategia terapeutica è una delle opzioni più raccomandabili<sup>10</sup>.

Va ricordato il ruolo della chirurgia di salvataggio sul residuo di malattia nei non seminomi che può riguardare virtualmente ogni sede residua di malattia.

## Bibliografia

- 1 Eble J.N., Sauter G., Epstein J.I., Sesterhenn I.A. (Eds.): World Health Organization: Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press: Lyon 2004
- 2 Prener A, Engholm G, Jensen OM. Genital anomalies and risk for testicular cancer in Danish men. *Epidemiology* 1996;7: 14-19.
- 3 Wanderas EH, Grotmol T, Fossa SD, Tretli S [1998]. Maternal health and preand perinatal characteristics in the etiology of testicular cancer: a prospective population- and register-based study on Norwegian males born between 1967 and 1995. *Cancer Causes Control* 1998;9: 475- 486.
- 4 Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 199 3;341: 1392-1395.
- 5 Ramani P, Yeung CK, Habeebu SS. Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adolescents with intersex. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1124-1133.
- 6 [www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it)
- 7 Shanmugalingam S, Souldati A, Chowdhury S, Rudman S, Van Hemelrijck M. Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clinical Epidemiology* 2013; 5: 417-427.
- 8 Fizazi K, Chen J, Logothetis CJ. Germ cell survivors: the price for cure. *Ann Oncol* 2002; 13: 529-530.
- 9 de Wit R, Bosl GJ. Optimal Management of Clinical Stage I Testis Cancer: One Size Does Not Fit All. *J Clin Oncol* 2013; 31:3477-3479.
- 10 [www.AIOM.it](http://www.AIOM.it)
- 11 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.
- 12 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.





# 7 I tumori nei pazienti immunodepressi

L'effetto della depressione acquisita del sistema immunitario sullo sviluppo di malattie neoplastiche è stato riconosciuto agli inizi degli anni '70 tra i pazienti sottoposti a terapie immunodepressive anti-rigetto dopo trapianto di rene<sup>1</sup>. Dopo meno di due decenni, queste evidenze sono state rafforzate dalle osservazioni che gli stessi tumori, visti in eccesso nei trapiantati di rene, erano le manifestazioni neoplastiche più frequenti nelle persone con infezione da HIV/AIDS<sup>2</sup>. Le prime osservazioni di carattere clinico hanno aperto la strada a numerose ricerche in tutti gli ambiti dell'oncologia, dalla ricerca epidemiologica a quella clinica e sperimentale. Tali ricerche hanno permesso di approfondire in modo sostanziale il rapporto tra deficit del sistema immunitario, insorgenza di tumori e implicazioni cliniche.

In Italia sono circa 180.000 le persone viventi contagiate dal virus HIV, a cui si aggiungono le circa 3.500 che, ogni anno, vengono sottoposte a terapie immunosoppressive antirigetto a seguito di trapianto di organo. In entrambi questi gruppi di pazienti, l'eccesso di rischio neoplastico deriva in gran parte da un'aumentata incidenza di tumori in cui si riconosce un ruolo eziologico preponderante a virus in grado di indurre un'infezione cronica persistente: linfomi non-Hodgkin (LNH), sarcoma di Kaposi (SK), tumori della cute non melanoma, i tumori della sfera ano-genitale, il linfoma di Hodgkin (LH) e l'epatocarcinoma<sup>3-7</sup>. Per altri tumori osservati con più alta frequenza nelle persone con immunodepressione rispetto alla popolazione generale – quali i carcinomi del polmone o del rene – il ruolo dell'immunosoppressione non è stato ancora del tutto chiarito rispetto ai più noti fattori di rischio (e.g., fumo di sigaretta, patologie del bacinetto renale).

Ricerche epidemiologiche condotte in Italia sin dal 1990 hanno permesso di quantificare l'eccesso di rischio neoplastico nelle persone con deficit del sistema immunitario in confronto alle persone della popolazione generale di pari età e sesso. Una sintesi di tali risultati è riportata nella tabella 23, dove vengono confrontati i rischi di tumore nelle persone HIV-positive sottoposte o meno alle terapie antiretrovirali altamente efficaci (HAART) e nei trapiantati di rene in Italia e negli USA<sup>4-9</sup>. Il trattamento con le HAART diminuisce sostanzialmente il rischio di LNH (da circa 70 a 35 volte) e di SK (da più di 500 a 120 volte), portandoli a valori vicini a quelli registrati nei trapiantati (11 e 125 volte più alti che nella popolazione generale). Una volta esclusi dal calcolo questi due tumori che fanno parte della definizione di AIDS, l'eccesso di rischio com-

plexivo di tumore nei trapiantati (1.4 volte più alto della popolazione generale) risulta simile a quello registrato nelle persone con infezione da HIV trattate con HAART (i.e, 1,7 volte più alto della popolazione generale). Dal punto di vista eziologico, va notato che per lo sviluppo del SK è necessaria l'infezione con il virus KSHV (Kaposi sarcoma herpes virus) – mentre l'infezione da EBV (Epstein Barr virus) è il principale determinante dei LNH e dei LH che si sviluppano nelle persone con deficit del sistema immunitario.

Per altri due tumori associati a infezioni virali croniche persistenti (l'epatocarcinoma e il carcinoma invasivo della cervice), gli eccessi di rischio erano più contenuti e non risultavano modificati – nelle persone con infezione da HIV- dal trattamento con le HAART.

Nel complesso, i dati raccolti in Italia sono consistenti con quanto emerso da ricerche internazionali – condotte principalmente negli Stati Uniti e in Australia – dimostrando che lo spettro dei tumori diagnosticati in eccesso nelle persone immunodepresse per infezione da HIV è sovrapponibile a quello registrato nelle persone immunodepresse dopo trapianto d'organo – sostanzialmente riconducibile a un aumento di frequenza dei tumori la cui eziologia è legata ad infezioni virali<sup>3, 5, 9</sup>.

Lo studio dell'effetto del grado di immunodepressione rappresenta uno tra gli aspetti di particolare interesse dell'associazione tra deficit immunitario e tumori. Nelle persone con infezione da HIV/AIDS, questo è misurato sia dal numero di leucociti CD4+ (minore il numero di cellule CD4+, maggiore il grado di immunodepressione) che dalla carica virale di HIV – misurato in copie di RNA circolanti (maggiore la carica virale, maggiore il grado di immunodepressione). In queste persone, l'introduzione nel 1996 delle prime HAART, in grado di ristabilire l'efficacia del sistema immunitario per un periodo prolungato se assunte in maniera continuativa, ha sostanzialmente modificato sia lo spettro dei tumori associati all'infezione da HIV che il quadro clinico. In modo simile, l'evoluzione dei farmaci anti-rigetto – assunti in modo continuativo dopo il trapianto di organo – con nuove molecole e più bassi dosaggi hanno portato a livelli di immunodepressione compatibili con una riduzione del rischio neoplastico e infettivo<sup>10,11</sup>.

Con l'aumento del numero delle persone che sopravvivono a lungo dopo trapianto d'organo, gli oncologi sono chiamati sempre più frequentemente ad affrontare le problematiche poste da pazienti con tumori post-trapianto d'organo. Tra queste neoplasie, i tumori cutanei e il SK meritano un cenno particolare.

### **I tumori cutanei**

I tumori cutanei non melanocitici (NMSC) rappresentano la patologia neoplastica più frequentemente diagnosticata nelle persone sottoposte a trapianto di organo, la cui incidenza è direttamente associata alla durata e all'intensità della terapia immunosoppressiva – fino a raggiungere l'80% nelle coorti seguite per 20 anni<sup>12</sup>. Questi tumori sono un centinaio di volte più frequenti che nella popolazione generale e presentano parecchie peculiarità, quali l'età più giovane alla diagnosi, l'alta frequenza di sedi multiple e il rapporto invertito dei tipi istologici (con maggior frequenza del carcinoma squamoso, nei trapiantati, rispetto al tipo baso cellulare più frequente nella popolazione generale). Sia nei trapiantati che nelle persone con infezione da HIV, il rischio di sviluppare

un NMSC aumenta all'aumentare del grado di immunodeficienza, mentre la sospensione della terapia immunosoppressiva – o la immunoricostituzione tramite HAART – rallentano la progressione di queste neoplasie. Per questo motivo, i tumori cutanei sono più frequenti nei trapiantati di cuore, sottoposti a maggiori dosaggi di regimi immunosoppressivi rispetto ai trapiantati di fegato o rene<sup>12</sup>.

La gestione dei NMSC nei trapiantati dipende dal tipo di lesione e dalla sua estensione. I tumori superficiali possono essere trattati con la crioterapia, elettrocauterizzazione e curettage – mentre per le lesioni più spesse l'escissione chirurgica con esame istologico rappresenta la terapia di elezione. Una chemioterapia di combinazione con isotretinoidi e interferon- $\alpha$ , raccomandata per le forme aggressive squamocellulari, può essere usata efficacemente nei trapiantati di rene o di fegato, nonostante il rischio di rigetto acuto associato all'uso dell' $\alpha$ -interferone.

Una peculiarità dei tumori che insorgono nei trapiantati di organo è l'alto rischio di tumori cutanei multipli, in particolare quando il primo NMSC è di tipo squamocellulare. In questa situazione, un recente studio multicentrico randomizzato ha dimostrato, nei trapiantati di rene, che il passaggio dalla terapia immunosoppressiva a base di inibitori della calcineurina al sirolimus esercita un significativo effetto protettivo antineoplastico<sup>13</sup>. Una osservazione, questa, che se confermata potrebbe avere importanti implicazioni per il trattamento immunosoppressivo dei pazienti con NMSC squamocellulari.

### **Sarcoma di Kaposi**

L'ipotesi di un'eziologia virale del SK è originata dall'osservazione delle grandi variazioni geografiche nei tassi di incidenza e dal fatto che questo tumore è centinaia di volte più frequente nelle persone con infezione da HIV o immunosopresse dopo trapianto di organo che nella popolazione generale. Nel 1994, Chang e colleghi<sup>14</sup> hanno identificato frammenti di DNA di un herpesvirus fino ad allora sconosciuto, in seguito denominato KSHV (o human Herpesvirus-8; HHV-8), un'infezione ritenuta necessaria per lo sviluppo del SK<sup>15</sup>.

La maggior parte dei SK post-trapianto sono caratterizzati da insorgenza precoce (in media, 12 mesi dopo il trapianto) e attribuibili alla ri-attivazione dell'infezione da KSHV, già presente al momento del trapianto, sebbene KSHV possa – più raramente – essere trasmesso dal donatore dell'organo<sup>16</sup>. Un regime immunitario particolarmente aggressivo, o una forte carica virale nelle persone con infezione da HIV/AIDS, costituiscono uno dei principali fattori di rischio per l'insorgenza del SK nel contesto delle persone con deficit acquisiti del sistema immunitario. Allo stesso modo, la storia naturale della malattia è correlata al grado di immunodepressione, ed è stato documentato che le lesioni possono regredire dopo la sospensione della terapia immunosoppressiva (o dopo HAART nelle persone con HIV/AIDS)<sup>13</sup>. Quando il SK non è diagnosticato in fase precoce, la mortalità nel breve periodo è molto elevata, un fatto che si verifica soprattutto in pazienti con malattia viscerale (come avviene nel 40% dei casi diagnosticati in pazienti immunodepressi)<sup>16</sup>.

La prima tappa nel trattamento del SK post-trapianto consiste nel ridurre il livello di immunodepressione, che in genere conduce a regressione parziale o totale delle lesioni. In caso di progressione della malattia, specialmente in trapiantati di rene, è ipotizzabile la sospensione della terapia immunosoppress-

siva a cui si può aggiungere un trattamento chemioterapico in caso di disabilità funzionale persistente o di malattia che mette a rischio la vita del paziente a base di vincristina o vinblastina, bleomicina e doxorubicina (singolarmente o in combinazione: daunorubicina liposomale, paclitaxel, etoposide, dactinomicina e cisplatino)<sup>12</sup>.

I derivati della rapamicina o i suoi analoghi (e.g., sirolimus, everolimus) sono in grado di bloccare il fattore di crescita endoteliale intravascolare VEGF (vascular endothelial growth factor). Essendo il SK di natura angiogenica, l'impiego di tali farmaci (dopo la riduzione del grado di immunosoppressione) si è dimostrato in grado di far regredire il SK sia a localizzazione cutanea che viscerale<sup>17</sup>. Con la diffusione dei derivati della rapamicina, è ragionevole supporre che un affinamento delle metodiche terapeutiche porterà, nei prossimi anni, allo sviluppo delle potenzialità di queste molecole nel ridurre l'impatto del SK sulla sopravvivenza dei trapiantati. Va anche aggiunto che uno studio multicentrico condotto in Italia ha fornito le prime evidenze sulla capacità dei derivati della rapamicina di ridurre di circa il 50% l'incidenza del SK nei trapiantati di rene<sup>18</sup>.

| Sede/tipo di tumore                | Principali fattori di rischio                     | Rischio Relativo (in confronto alla popolazione generale di pari sesso ed età) |             |             |
|------------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|
|                                    |                                                   | Persone con infezione da HIV/AIDS                                              |             | Trapiantati |
|                                    |                                                   | Mai usato HAART                                                                | Usato HAART |             |
| Linfomi non-Hodgkin                | Infezione da EBV                                  | 72                                                                             | 35          | 11          |
| Sarcoma di Kaposi                  | Infezione da KSHV                                 | 548                                                                            | 120         | 125         |
| Linfoma di Hodgkin                 | Infezione da EBV                                  | 11                                                                             | 9.4         | 1.0         |
| Cervice uterina                    | Infezione da HPV                                  | 16                                                                             | 12          | 3.3         |
| Fegato                             | Infezione da HBV, HCV, abuso di bevande alcoliche | 9.1                                                                            | 10          | 3.2         |
| Polmone                            | Fumo di sigaretta                                 | 1.3                                                                            | 2.4         | 1.6         |
| Testa e collo                      | Fumo di sigaretta, alcol, infezione da HPV        | 1.3                                                                            | 1.0         | 1.5         |
| Tumori cutanei non melanoma        | Infezioni virali, radiazioni UV                   | 1.5                                                                            | –           | 1.5         |
| Tutti le sedi/tipi                 |                                                   | 12                                                                             | 4.1         | 2.2         |
| Tutti le sedi/tipi tranne KS e LNH |                                                   | 1.8                                                                            | 1.7         | 1.4         |

HAART= (Highly Active Anti-Retroviral Therapy) Terapie antivirali altamente efficaci

**TABELLA 23.** Rischi relativi di sviluppare vari tipi di tumore in persone con infezione da HIV/AIDS, che hanno o non hanno usato HAART, o nelle persone sottoposte a terapia immunosoppressiva dopo trapianto di organo solido in Italia <sup>4,6,7,8</sup>.

Nelle persone con infezione da HIV/AIDS, il SK può presentare una storia clinica variabile, da forme molto indolenti che richiedono una terapia minima a forme rapidamente fatali. Le decisioni terapeutiche devono prendere in considerazione la diffusione e la tendenza alla progressione della malattia, la sintomatologia, lo stato immunitario e le eventuali comorbidità legate all'infezione da HIV. Sebbene siano disponibili molte opzioni terapeutiche, la terapia ottimale non è ancora stata identificata. Nelle persone HIV-positive naive per le HAART, la somministrazione di HAART che includano inibitori delle proteasi rappresenta la prima scelta terapeutica per il SK a lenta progressione<sup>19</sup>. La chemioterapia, in aggiunta alle HAART, è indicata per il SK viscerale e/o quando la malattia presenta una rapida progressione; mentre il mantenimento con HAART dopo la chemioterapia sistemica può rappresentare un'efficace misura anti-SK dopo la chemioterapia debulking. Come osservato in precedenza, la natura angiogenica del SK lo rende particolarmente adatto per terapie basate su agenti specifici, quali gli inibitori delle metalloproteinasi, gli inibitori dell'angiogenesi e gli inibitori della tirosin chinasi<sup>19</sup>.

## Bibliografia

1. Doll R, Kinlen L. Immunosurveillance and cancer: epidemiological evidence. *Br Med J* 1970;4:420
2. International Collaboration on HIV and Cancer. The impact of highly active anti-retroviral therapy on the incidence of cancer in people infected with the human immunodeficiency virus. Collaborative reanalysis of individual data on 47,936 HIV-infected people from 23 cohort studies in 12 developed countries. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1823-30.
3. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM. Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370 :59-67.
4. Serraino D, Piselli P, Busnach G, et al. Risk of cancer following immunosuppression in organ transplant recipients and in HIV-positive individuals in southern Europe. *Eur J Cancer* 2007; 43 :2117-23.
5. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Jr., et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA* 2011; 306 :1891-901.
6. Pedotti P, Cardillo M, Rossini G, et al. Incidence of cancer after kidney transplant: results from the North Italy transplant program. *Transplantation* 2003;76:1448-51.
7. Dal Maso L, Franceschi S, Polesel J, et al. Risk of cancer in persons with AIDS in Italy, 1985-98. *Br J Cancer* 2003;89:94-100.
8. Piselli P, Serraino D, Segoloni GP, et al. Risk of de novo cancers after transplantation: Results from a cohort of 7217 kidney transplant recipients, Italy 1997-2009. 2013;89: 336-344.
9. Engels EA, Pfeiffer RM, Goedert JJ, et al. Trends in cancer risk among people with AIDS in the United States 1980-2002. *AIDS* 2006;20:1645-54.
10. Jerry Polesel, Silvia Franceschi, Barbara Suligo, et al. Cancer incidence in people with AIDS in Italy. *Int. J. Cancer*: 127, 1437-1445 [2010] .
11. Shapiro R. End-stage renal disease in 2010: Innovative approaches to improve outcomes in transplantation. *Nat Rev Nephrol* 2011; 7 :68-70.
12. Euvrard S, Kanitakis J, Claudy A. Skin cancers after organ transplantation. *N Engl J Med* 2003; 348 :1681-91.
13. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplant. *N Engl J Med* 2012; 367:329-339.
14. Chang Y, Cesarman E, Pessin MS, et al. Identification of herpesvirus-like DNA sequences in AIDS-associated Kaposi's sarcoma. *Science* 1994; 266 :1865-9.
15. Bouvard V, Baan R, Straif K, et al. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10 :321-2.
16. Frances C, Marcelin AG, Legendre C, et al. The impact of preexisting or acquired Kaposi sarcoma herpesvirus infection in kidney transplant recipients on morbidity and survival. *Am J Transplant* 2009; 9 :2580-6.
17. Shepherd FA, Maher E, Cardella C, et al. Treatment of Kaposi's sarcoma after solid organ transplantation. *J Clin Oncol* 1997; 15 :2371-7.
18. Stallone G, Schena A, Infante B, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med* 2005; 352 :1317-23.
19. Martellotta F, Berretta M, Vaccher E, et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma: state of the art and therapeutic strategies. *Curr HIV Res.* 2009 7:634-8. Review

|                |           | Obs    | SIR  | (95%CI)   |
|----------------|-----------|--------|------|-----------|
| Totale         |           | 85.399 | 1,10 | 1,09-1,10 |
|                |           |        |      |           |
| Sesso          | Uomini    | 54.518 | 1,08 | 1,08-1,09 |
|                | Donne     | 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 24.** Numero di secondi tumori metacroni (> 2mesi dalla diagnosi del primo) osservati (Obs) e rapporto standardizzato d'incidenza (SIR) con limiti di confidenza al 95%, totale, per sesso, età alla diagnosi del primo tumore, latenza dalla diagnosi del primo tumore e periodo di calendario. I primi due mesi dalla diagnosi del primo tumore sono considerati solo nella latenza.

# 8 L'incidenza di secondi tumori in pazienti oncologici in Italia

I Registri Tumori raccolgono informazioni non soltanto sui primi tumori che vengono diagnosticati nei pazienti ma anche sui tumori successivi. Questi tumori sono definiti secondo delle regole specifiche internazionali che differenziano tumori primitivi da riprese locali e metastasi, sulla base della sede d'insorgenza e delle caratteristiche istologiche del tumore<sup>1</sup>. Il rispetto di queste regole assicura la confrontabilità fra Registri diversi e all'interno dello stesso Registro nel tempo.

AIRTUM ha recentemente analizzato, per l'insorgenza di secondi tumori (ST), una coorte di 1.635.060 pazienti affetti da tumore (880.361 maschi e 754.699 femmine) diagnosticati tra il 1976 e il 2010 e seguiti per un follow-up pari a 5.979.338 anni-persona. Il rischio di avere una seconda diagnosi oncologica cresce con il tempo dalla diagnosi del primo tumore ed è, in media, del 4% per le donne e del 6% per gli uomini dopo 5 anni dalla prima diagnosi, del 6% e del 10% dopo 10 anni, del 10% e del 14% dopo 20 anni e del 12% e del 16% dopo 30 anni.

Nel complesso abbiamo osservato 85.399 ST metacroni (latenza fra diagnosi del primo e del secondo tumore  $\geq 2$  mesi), mentre 77.813.4 tumori erano attesi in base all'incidenza della popolazione generale. Il rapporto fra tassi standardizzati d'incidenza (SIR) è 1.10 (IC 95% 1,09-1,10), cioè i secondi tumori osservati sono il 10% in più rispetto a quelli attesi in base all'incidenza dei tumori nella popolazione generale, tabella 24. L'eccesso di secondi tumori è presente tra gli uomini, SIR=1,08 (IC 95% 1,08-1,09) e ancor più tra le donne, 1.12 (IC 95% 1,11-1,13). Inoltre, la frequenza di secondi tumori è particolarmente elevata in coincidenza con la diagnosi del primo tumore, ad esempio nei primi due mesi il SIR è 4.16 (95% IC 4,09-4,22), tabella 24. Questo fenomeno è presumibilmente legato all'effetto dell'iter diagnostico che può portare all'identificazione di altri tumori presenti ma non ancora sintomatici.

Il rischio di ST cambia in relazione all'età, essendo più elevato nei pazienti più giovani e più basso per quelli più anziani. Anche questo risultato è presumibilmente influenzato dalla diversa pressione diagnostica che riguarda i pazienti giovani rispetto a quelli anziani, tabella 24. La differenza fra uomini e donne è legata al fatto che nei due sessi i tumori sono diversi ed il rischio di ST per ciascuna sede tumorale è diverso dagli altri. Nella tabella 25, 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





| Sede<br>Primo 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     |               |              | 2.614         | 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*        |
| L. Hodgkin           | 311           | 1,59*        | 251           | 1,94*        |
| L. Non Hodgkin       | 1.991         | 1,13*        | 1.219         | 1,12*        |
| Mieloma              | 620           | 0,92         | 402           | 1,00         |
| L. Linfoide          | 927           | 1,05         | 411           | 1,04         |
| L. Mieloide          | 252           | 0,99         | 141           | 1,02         |
| Altre Leucemie       | 23            | 0,81         | 16            | 1,00         |
| Mesotelioma          | 58            | 0,65*        | 25            | 1,19         |
| Sarcoma Kaposi       | 238           | 1,11         | 60            | 1,03         |
| Altre sedi           | 2.345         | 1,09*        | 1.402         | 1,07*        |
| <b>Totale</b>        | <b>54.518</b> | <b>1,08*</b> | <b>30.881</b> | <b>1,12*</b> |

**TABELLA 25.**

Numero di secondi tumori metacroni (>2mesi 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.

\* =  $p < 0,05$

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), tabella 25. 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), tabella 25.

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, quando è più difficile distinguere un nuovo tumore primitivo da una metastasi.

Per la valutazione dettagliata del rischio di MP per sede di primo e secondo tumore si rimanda alla pubblicazione specifica<sup>2</sup>.

Si conferma che la popolazione oncologica italiana presenta un rischio aumentato di ST per le sedi tumorali che condividono la medesima esposizione a fattori cancerogeni del primo tumore, come, ad esempio, i tumori fumo-correlati. Infatti, i pazienti con una prima diagnosi di tumore del polmone, cavità orale, esofago, laringe o vescica presentano un rischio aumentato e bidirezionale (sede-sede) di sviluppare un altro ST nelle stesse sedi tumorali associate al fumo di tabacco, in entrambi i sessi, specialmente tra gli uomini. Inoltre, le donne con il tumore del collo dell'utero hanno un eccesso di rischio per alcune sedi tumorali associate al fumo, come la cavità orale, la laringe, il polmone e la vescica urinaria, per le quali è ipotizzabile anche un ruolo infettivo da parte dell'HPV.

L'associazione reciproca tra le diverse sedi tumorali è presente anche per i tumori alcol-correlati, come cavità orale, faringe, esofago, laringe e fegato. Un ruolo comune di fattori ormonali, nutrizionali e sovrappeso può contribuire a spiegare l'eccesso di rischio bidirezionale di ST per i tumori della mammella femminile, del colon-retto, del corpo dell'utero e dell'ovaio, associazioni da tempo dimostrate.

In conclusione i pazienti oncologici italiani presentano un eccesso medio del 10% di rischio di ST rispetto alla popolazione generale. Questo rischio è presumibilmente ancora più elevato nella pratica clinica, dove l'interesse dei pazienti e dei clinici non è limitato solo a quei ST che soddisfano le definizioni utilizzate dai Registri Tumori, né alle regole di calcolo che è stato necessario seguire per motivi di correttezza e riproducibilità.

Le informazioni relative al rischio sede-specifico sono di supporto al follow-up clinico dei pazienti nel quantificare e qualificare il rischio di ST e nell'indirizzare le indagini di controllo. Tra le indicazioni ai pazienti oncologici non dovrebbero mancare quelle relative al cambiamento degli stili di vita non salutari che dovrebbero essere abitualmente incluse nelle raccomandazioni del follow-up<sup>3</sup>.

## Bibliografia

- 1 IARC, ENCR, IACR. International rules for multiple primaries - cancers (ICDO-3) [http://www.encr.eu/images/docs/recommendations/MPrules\\_july2004.pdf](http://www.encr.eu/images/docs/recommendations/MPrules_july2004.pdf), IARC Internal report 2004/02, Lione 2004
- 2 Airtum Working group. I tumori in Italia – Rapporto 2013. Tumori multipli. *Epidemiologia&Prevenzione*, 4-5, 1-152, 2013, suppl. 1.
- 3 Pinto BM, Trunzo JJ. Health behaviours during and after a cancer diagnosis. *Cancer*. 2005 Dec 1;104(11 Suppl):2614-23.

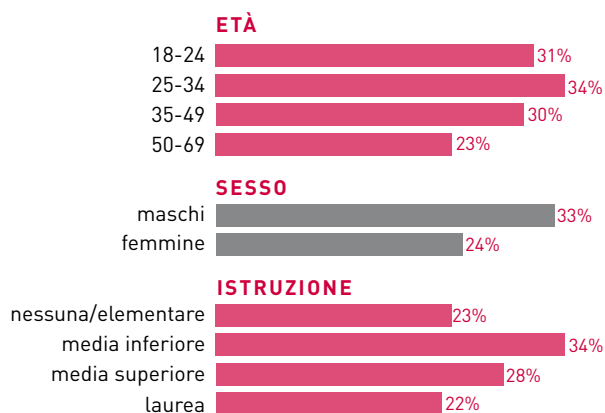
# 9 Fumo di sigarette e tumori: update

È datata 1964 la prima pubblicazione ufficiale “U.S. Surgeon General’s Report on Smoking and Health” sull’associazione causale tra fumo di sigarette e carcinoma polmonare. Nei 50 anni trascorsi da quel primo documento, migliaia di studi condotti in molti Paesi hanno permesso di estendere e approfondire le conoscenze sui danni alla salute provocati dal fumo di sigarette. Con l’accrecersi e il consolidarsi delle conoscenze sui danni alla salute, anche in Italia sono state attivate campagne anti fumo culminate, nel 2003, con il varo della legge (art. 51 della Legge n. 3 del 16 gennaio 2003) che proibisce il fumo nei locali pubblici. La diminuzione dei tassi di incidenza del carcinoma polmonare negli uomini italiani e la diminuzione complessiva della prevalenza dei fumatori nella popolazione generale vanno sicuramente enumerati tra i principali risultati di tutti questi sforzi della comunità scientifica e della sanità pubblica. Altri indicatori, tuttavia, 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.

## **1. La diffusione del fumo di tabacco in Italia**

Nel periodo 2009-2012, il 28,4% della popolazione italiana in età adulta (18-69 anni) risultava fumatore abituale, secondo le stime fornite dal sistema di sorveglianza PASSI – Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia – (consultabile presso il sito [www.epicentro.iss.it/passi](http://www.epicentro.iss.it/passi)). Come si può vedere dalla figura 31, le stime PASSI indicano che poco meno di un terzo dei cittadini italiani di età compresa tra i 18 e i 34 anni è un fumatore abituale. Questo dato è particolarmente allarmante perché: 1) si tratta di una generazione che ha verosimilmente iniziato a fumare negli anni (dal 2003 in avanti) in cui era già in vigore la legge che vieta il fumo nei locali pubblici; e 2) 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 ed evidenti per la possibilità di sviluppo di una nuova epidemia di malattie legate al tabagismo, tumori in primo luogo. Sebbene l’abitudine al fumo risulti ancora più diffusa negli uomini



**FIGURA 31.** Percentuale di fumatori in Italia in base all'età, al sesso, e al livello di istruzione  
(Fonte: Sorveglianza PASSI 2012, ISS/CCM)

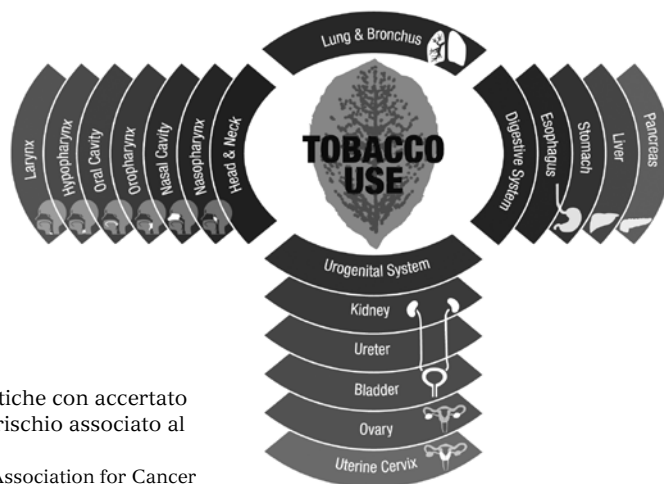


**FIGURA 32.** Percentuale di fumatori in Italia in base alla regione di residenza  
(Fonte: Sorveglianza PASSI 2012, ISS/CCM)

che nelle donne, va comunque evidenziato che – nel complesso – il 24% delle donne italiane risulta fumatore abituale (figura 31). Un dato, questo, altrettanto inquietante che indica la necessità di intraprendere azioni ad ampio spettro di contrasto al tabagismo. È inoltre interessante notare un'altra inversione di tendenza rispetto ai decenni passati, in quanto il fumo di sigaretta risulta ora più frequente tra le donne di età 50-69 anni e non tra le giovani generazioni, come osservato tra gli uomini. Relativamente al grado di istruzione, è da notare che più di un laureato su cinque (il 22%) risulta fumatore, una percentuale inferiore a quanto registrato in persone con minor grado di istruzione ma comunque indicativa che i cambiamenti negli stili di vita sono ancora indipendenti dalla consapevolezza dei danni alla salute causati dal fumo anche tra le classi più istruite della popolazione italiana (figura 31).

Dal punto di vista della variabilità geografica, la diffusione del tabagismo nel territorio nazionale risulta relativamente omogenea (figura 32). Eccezioni sono rappresentate da percentuali di fumatori superiori alla media nazionale in tre regioni del Centro-Sud (Umbria, Lazio, Campania con il 31% di fumatori), e da cinque regioni del Nord (Trentino, 24%; Veneto, 25%), del Centro (Marche, 26%) e Sud (Basilicata e Calabria, 26%) con percentuali di fumatori inferiori alla media nazionale. Nel quinquennio 2008-2012 la prevalenza di fumatori si è ridotta significativamente del 2,5% in Italia nel suo complesso (–1,6% nel Nord; –2,9% al Centro; –2,4 % nel Sud Italia).

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, 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



**FIGURA 33.** 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 Sud Italia (Basilicata, 30%) – ad eccezione della Sardegna (59%) in cui si registra la percentuale più alta. Inoltre, nel 2010-2012, oltre la metà dei fumatori hanno ricevuto il consiglio di smettere di fumare, con la più alta percentuale di fumatori che ha ricevuto tale consiglio registrata in Sardegna (61%) e la più bassa nella Provincia Autonoma di Bolzano (38%).

Sebbene la maggioranza degli adulti in Italia non fumi sigarette (53%) o abbia smesso di fumare (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 la necessità di azioni mirate e specifiche finalizzate ad aumentare la consapevolezza dei danni del fumo e a favorire scelte personali positive in tema di salvaguardia della salute.

## 2. 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, quasi il 30% degli italiani fuma. Secondo l'American Cancer Society, il consumo di tabacco è responsabile – ogni anno nei Paesi industrializzati – di circa il 30% di tutte le morti<sup>1</sup>. In Italia, questa stima corrisponde a più di 180.000 morti annue evitabili, decessi in larga parte dovuti a malattie cardiovascolari, tumori e malattie dell'apparato respiratorio<sup>2</sup>.

L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), Lione, ha raccolto, valutato e pubblicato – dal 1986 – numerose monografie sulle evidenze scientifiche relative all'associazione tra fumo di tabacco e tumori. La pubblicazione più recente<sup>3</sup> ha esaminato le evidenze raccolte tra il 2003 e il 2009, sia per quanto riguarda l'aggiornamento dello spettro delle sedi neoplastiche che per nuovi aspetti di cancerogenesi. In aggiunta a bronchi e polmone, le evidenze attuali sono ritenute sufficienti per attribuire al fumo di tabacco un ruolo etiologico causale per molte altre sedi di tumore (si veda figura 33 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 (IARC come sopra, pagina 125).

È altrettanto ben dimostrato che i rischi alla 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 ed un'associazione positiva è emersa anche con il rischio di leucemia linfatica acuta. Evidenze riguardanti l'esposizione al fumo passivo e rischio di tumori (soprattutto polmone e vie areo-digestive superiori) confermano che non esiste una dose sicura per l'esposizione al fumo. Smettere di fumare, invece, riduce, dopo 5 anni, del 50% il rischio di sviluppare tumori del cavo orale, dell'esofago e della vescica e, dopo 10 anni, di morire per carcinoma del polmone<sup>4</sup>.

Gli studi sui meccanismi carcinogenetici sono per la maggior parte concentrati sul carcinoma polmonare, sede per la quale è ben accertato che il fumo di tabacco aumenta il rischio per tutti i tipi istologici fino a 20 volte (rispetto ai non fumatori). La durata del fumo di sigarette e, in minor misura, il numero di sigarette fumate (i.e., 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<sup>3</sup>. Da questo punto di vista, va notato che i geni specifici causalmente associati all'aumento di rischio del carcinoma polmonare sono ancora poco conosciuti, nonostante siano qualche centinaio quelli investigati con principale attenzione. Il maggior fattore limitante degli studi su singoli geni, infatti, è costituito dal basso potere statistico di trovare associazioni significative per scarsa numerosità quando la frequenza degli alleli è bassa e i rischi relativi modesti (i.e., intorno a 1,5)<sup>3</sup>.

#### FIGURA 34A.

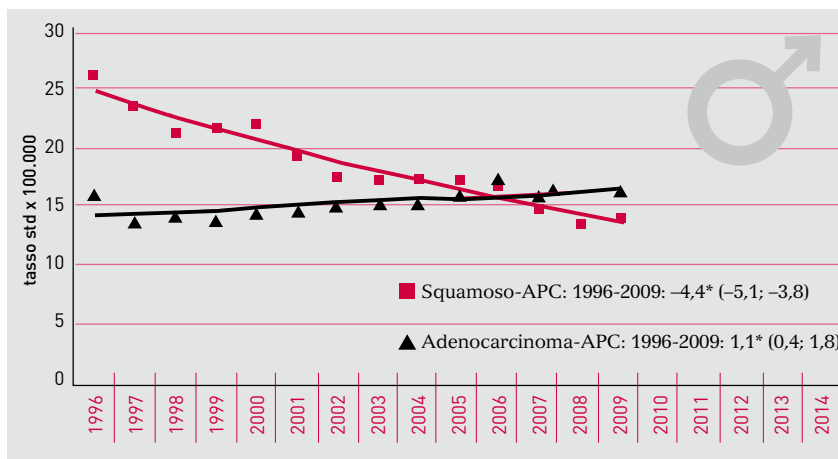
Tumore del polmone per tipo istologico, maschi.

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.

APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua)

Squamoso:  
icdo3 = 8070-8079

Adenocarcinoma:  
icdo3 = 8140-8149



Un cenno meritano, in questa sede, i risultati degli studi che riguardano il ruolo di fattori potenzialmente protettivi. In particolare, fattori dietetici, (vitamine antiossidanti, carotenoidi, isotiocianati, assunzione totale di frutta e verdura) ed esercizio fisico sono stati associati in alcuni studi a una riduzione del rischio di carcinoma polmonare. Tuttavia, l'effetto protettivo complessivo della dieta e dell'esercizio fisico viene considerato marginale rispetto all'enorme impatto negativo del fumo di tabacco. I risultati dello studio EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) mostrano una protezione significativa di circa il 20% per ogni 100 grammi di aumento giornaliero nel consumo di verdura e del 10% della frutta<sup>5</sup>. Al contrario, nessun effetto protettivo associato al consumo complessivo di frutta e verdura è emerso nello studio del National Institute of Health degli Stati Uniti "AARP Diet and Health Study" – dove rischi relativi significativamente protettivi sono emersi solo tra gli uomini per il consumo di alcune verdure (tra cui i cavolfiori)<sup>6</sup>.

Inoltre, nessun effetto protettivo è emerso, in fumatori e in non-fumatori, a carico delle vitamine antiossidanti, anche se alcune osservazioni hanno segnalato un ruolo protettivo per le vitamine C ed E. Nessuna evidenza è stata segnalata per un ruolo protettivo della vitamina A<sup>7</sup>. Neanche le osservazioni che suggerivano un ruolo protettivo di alte concentrazioni ematiche di carotenoidi nei confronti del rischio di carcinoma polmonare sono state confermate da studi recenti - soprattutto alla luce di una meta-analisi di studi randomizzati che mostravano rischi di carcinoma polmonare non diversi nelle persone che ricevevano un supplemento di  $\beta$ -carotene rispetto al placebo (rischio relativo = 1,10, IC 95%: 0,9-1,4)<sup>8</sup>.

### 3. 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<sup>9</sup>. Relativamente all'associazione con il fumo di tabacco, particolare attenzione è stata rivolta agli andamenti dei tipi istologici a cellule squamose (che presenta i rischi relativi più grandi in relazione al fumo) e adenocarcinoma (che presenta

#### FIGURA 34A.

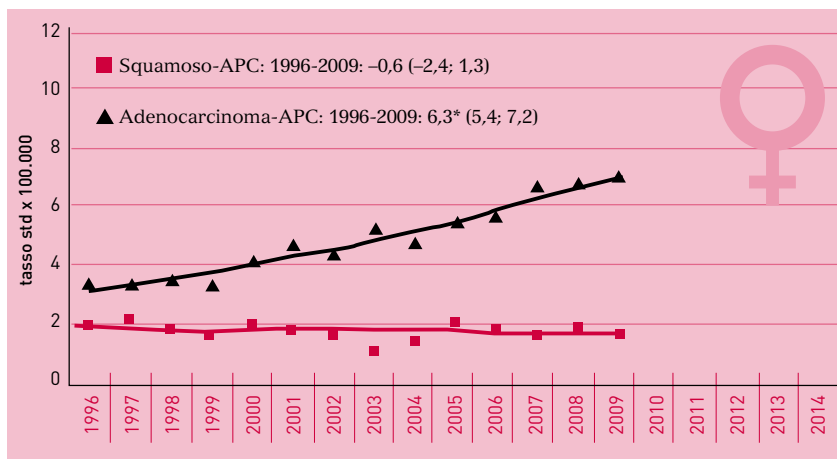
Tumore del polmone per tipo istologico, femmine.

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza 1996-2014. Tassi standardizzati pop. europea.

APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua)

Squamoso:  
icdo3 = 8070-8079

Adenocarcinoma:  
icdo3 = 8140-8149





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. Un'osservazione, questa, messa in relazione con la diminuzione del fumo di sigarette negli uomini – mentre nelle donne il quadro complessivo appariva più articolato<sup>9</sup>.

Complessivamente, nelle aree italiane coperte da registri tumore, tra il 1996 e il 2014 l'incidenza del carcinoma del polmone è diminuita del 44% tra gli uomini (da 90,4 casi a 50,0 casi/100.000, rispettivamente), mentre è aumentata del 61% nelle donne (da 13,5 a 21,8 casi/100.000 tra il 1996 e il 2014) (Figure 34a-b). Come si può vedere dalle figure 34a e b, anche in Italia gli andamenti temporali del carcinoma polmonare presentavano variazioni sostanziali nei due sessi e in base ai tipi istologici. Negli uomini, la variazione annuale dei tassi di incidenza (APC) era del -4,4% per quanto riguarda il tipo squamocellulare ed era sostanzialmente stabile per l'adenocarcinoma (Figura 34a). Nelle donne, invece, la variazione annuale dei tassi di incidenza (APC) era del +6,3% per l'adenocarcinoma, mentre era sostanzialmente stabile per quanto riguarda il tipo squamocellulare (Figura 34b).

#### 4. Conclusioni

Nonostante i danni alla salute causati dal fumo di tabacco siano noti da decenni, quasi il 30% degli italiani è un fumatore abituale – incluso un laureato su cinque. La legge del 2003 sul divieto di fumo nei locali pubblici ha indubbiamente aumentato la consapevolezza generale sui danni del fumo, ma i nuovi pattern epidemiologici che emergono negli uomini e donne italiani 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 tumore 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.

#### 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, ppg: 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. [2007]. Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk: updated information from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *International Journal of Cancer*, 121: 1103-1114
- 6 Wright ME, Park Y, Subar AF et al. [2008]. 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*, 168: 1024-1034
- 7 Ruano-Ravina A, Figueiras A, Freire-Garabal M, Barrosz-Dios JM (2006). Antioxidant vitamins and risk of lung cancer. *Curr Pharm Des*, 12: 599-613
- 8 Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G et al. [2008]. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Nutr*, 88: 372-383
- 9 Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM [2005]. International lung cancer trends by histologic type: male: female differences diminishing and adeno-carcinoma rates rising. *Int J Cancer*, 117: 294-299

# 10 Dati regionali

I Registri Tumori AIRTUM hanno recentemente collaborato ad un progetto per la stima della frequenza di alcuni dei principali tumori nelle Regioni italiane (Rossi). Nella tabella 26 sono presentate per Regione, per alcuni dei principali tumori e i due sessi, le numerosità indicative relative ai casi incidenti nel 2014.

Abbiamo scelto di arrotondare i numeri rispetto ai dati originali per sottolineare come le stime abbiano un valore d'ordine di grandezza e che sia questo or-

| Regioni           | Stomaco |      | Colon-retto |      | Polmone |      | Melanoma |      | Mammella | Cervice | Prostata |
|-------------------|---------|------|-------------|------|---------|------|----------|------|----------|---------|----------|
|                   | U       | D    | U           | D    | U       | D    | U        | D    | D        | D       | U        |
| Piemonte          | 530     | 380  | 2848        | 2168 | 1910    | 970  | 570      | 710  | 3320     | 160     | 4860     |
| Valle D'Aosta     | <50     | <50  | 77          | 59   | 50      | <50  | <50      | <50  | 90       | <50     | 130      |
| Liguria           | 220     | 180  | 1230        | 885  | 910     | 470  | 250      | 240  | 1590     | 50      | 1360     |
| Lombardia         | 1470    | 1170 | 5155        | 4101 | 5100    | 2100 | 1580     | 1080 | 9930     | 220     | 7430     |
| Trentino A. Adige | 150     | 90   | 562         | 424  | 310     | 230  | 120      | 190  | 960      | <50     | 1080     |
| Veneto            | 570     | 430  | 2889        | 2268 | 2060    | 1020 | 790      | 570  | 3980     | 110     | 3990     |
| Friuli V. Giulia  | 230     | 120  | 893         | 620  | 490     | 290  | 230      | 120  | 1350     | 60      | 1100     |
| Emilia Romagna    | 760     | 560  | 3304        | 2228 | 1990    | 1160 | 640      | 650  | 3760     | 150     | 3780     |
| Marche            | 320     | 220  | 905         | 743  | 590     | 300  | 270      | 340  | 1310     | 50      | 1210     |
| Toscana           | 640     | 490  | 2510        | 2030 | 1660    | 690  | 600      | 550  | 3380     | 110     | 3230     |
| Umbria            | 180     | 160  | 623         | 452  | 330     | 170  | 120      | 210  | 820      | <50     | 600      |
| Lazio             | 790     | 620  | 3447        | 2604 | 2660    | 1690 | 850      | 1060 | 6340     | 140     | 5020     |
| Campania          | 690     | 440  | 2569        | 1836 | 2910    | 910  | 570      | 220  | 4050     | 140     | 2880     |
| Abruzzo           | 210     | 130  | 774         | 473  | 520     | 120  | 140      | 100  | 1260     | <50     | 540      |
| Molise            | 50      | <50  | 189         | 116  | 130     | <50  | <50      | <50  | 300      | <50     | 130      |
| Puglia            | 400     | 280  | 1807        | 1396 | 1840    | 330  | 420      | 210  | 4270     | 100     | 1460     |
| Basilicata        | 90      | 50   | 318         | 234  | 230     | <50  | <50      | <50  | 560      | <50     | 350      |
| Calabria          | 280     | 160  | 1015        | 748  | 730     | 120  | 110      | <50  | 1860     | <50     | 1120     |
| Sardegna          | 150     | 90   | 981         | 536  | 790     | 230  | 80       | 120  | 1690     | <50     | 660      |
| Sicilia           | 510     | 310  | 2406        | 1452 | 1920    | 520  | 360      | 220  | 4530     | 90      | 2950     |

**TABELLA 26.** Numero di casi stimati per l'anno 2014 nelle singole regioni italiane per le principali sedi tumorali (da Tumori 2013; 99(3) modificata).

dine di grandezza l'informazione rilevante e non il numero preciso che per definizione difficilmente sarà esatto. 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, come quelli utilizzati e presentati anche in questi Numeri, producono stime diverse, ma che questa diversità è, solitamente, solo apparente e non influisce sull'ordine di grandezza.

| Regioni                | Residenti | %<br>65+ | Attesa<br>di vita<br>U | Attesa<br>di vita<br>D | %<br>stranieri<br>residenti | %<br>fumatori | Tasso std<br>dimissioni<br>tumori<br>maligni | %<br>ricoveri<br>ordinari<br>acuti<br>emigrati<br>altra<br>regione | %<br>ricoveri<br>ordinari acuti<br>immigrati<br>altra<br>regione |
|------------------------|-----------|----------|------------------------|------------------------|-----------------------------|---------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| Piemonte               | 4407499   | 23%      | 79.2                   | 84.4                   | 9%                          | 23%           | 110.7                                        | 7%                                                                 | 6%                                                               |
| Valle<br>D'Aosta       | 127425    | 21%      | 79.2                   | 84.4                   | 7%                          | 17%           | 151.62                                       | 21%                                                                | 12%                                                              |
| Liguria                | 1592064   | 27%      | 79.1                   | 84.1                   | 8%                          | 21%           | 162.88                                       | 14%                                                                | 11%                                                              |
| Lombardia              | 9809298   | 20%      | 79.9                   | 84.7                   | 11%                         | 23%           | 113.94                                       | 4%                                                                 | 10%                                                              |
| Trentino<br>Alto Adige | 1033350   | 19%      | 80.2                   | 85.7                   | 9%                          | 19%           | 106.88                                       | 9%                                                                 | 11%                                                              |
| Veneto                 | 4895756   | 20%      | 79.8                   | 85                     | 10%                         | 19%           | 106.61                                       | 6%                                                                 | 9%                                                               |
| Friuli V.<br>Giulia    | 1226794   | 24%      | 79                     | 84.4                   | 9%                          | 22%           | 144.82                                       | 6%                                                                 | 9%                                                               |
| Emilia<br>Romagna      | 4386829   | 23%      | 80                     | 84.7                   | 11%                         | 21%           | 141.07                                       | 6%                                                                 | 15%                                                              |
| Marche                 | 1553012   | 23%      | 80.3                   | 85.4                   | 9%                          | 22%           | 128.81                                       | 11%                                                                | 11%                                                              |
| Toscana                | 3708797   | 24%      | 80.1                   | 85                     | 10%                         | 23%           | 112.43                                       | 6%                                                                 | 12%                                                              |
| Umbria                 | 894851    | 23%      | 80                     | 85.1                   | 11%                         | 22%           | 125.64                                       | 11%                                                                | 16%                                                              |
| Lazio                  | 5614355   | 20%      | 79.1                   | 84.5                   | 10%                         | 27%           | 117.25                                       | 7%                                                                 | 9%                                                               |
| Campania               | 5799240   | 16%      | 77.7                   | 83                     | 3%                          | 23%           | 109.93                                       | 8%                                                                 | 3%                                                               |
| Abruzzo                | 1324391   | 22%      | 79.2                   | 84.9                   | 6%                          | 24%           | 116.82                                       | 16%                                                                | 11%                                                              |
| Molise                 | 316463    | 22%      | 79.2                   | 84.9                   | 3%                          | 22%           | 129.65                                       | 21%                                                                | 26%                                                              |
| Puglia                 | 4070666   | 19%      | 79.7                   | 84.4                   | 2%                          | 21%           | 120.74                                       | 7%                                                                 | 5%                                                               |
| Basilicata             | 582540    | 20%      | 79.4                   | 84.6                   | 3%                          | 24%           | 119.32                                       | 22%                                                                | 16%                                                              |
| Calabria               | 1984907   | 19%      | 79.4                   | 84.7                   | 4%                          | 19%           | 95.96                                        | 17%                                                                | 4%                                                               |
| Sardegna               | 1656629   | 20%      | 78.8                   | 84.9                   | 2%                          | 20%           | 133.55                                       | 5%                                                                 | 2%                                                               |
| Sicilia                | 5025465   | 19%      | 78.7                   | 83.4                   | 3%                          | 23%           | 118.03                                       | 7%                                                                 | 2%                                                               |

L'informazione presentata nella tabella 26 è utile a definire l'entità del carico diagnostico-assistenziale determinato dai casi di nuova diagnosi nel 2014 a livello di ciascuna Regione. Questo carico cambia da Regione a Regione e da tumore a tumore passando dall'ordine delle decine a quello delle centinaia fino alle migliaia di nuovi casi.

I determinanti sono da riferirsi alla diversa frequenza relativa delle tipologie tumorali esaminate e soprattutto dalla diversa dimensione delle popolazioni residenti nelle varie Regioni.

Dalla tabella 26 si vede come la Val d'Aosta sia la regione meno popolata d'Italia con circa 130.000 abitanti pari allo 0,2% del totale degli italiani, al contrario la Lombardia con quasi 10.000.000 milioni di abitanti rappresenta il 16% della popolazione del nostro Paese.

La dimensione della popolazione è il primo punto da considerare nella programmazione sanitaria nella definizione della scelta di miglior equilibrio fra diritto ad un'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 (Amato).

Una parte delle differenze sono legate al gradiente d'incidenza che generalmente è decrescente con valori più elevati al Nord e minori al Sud, come descritto nel paragrafo sui confronti nazionali. Il ruolo di una diversa esposizione a fattori di rischio può essere ipotizzato, ad esempio, nella differenza fra Piemonte e Puglia che hanno un numero simile di abitanti ma un'incidenza di tumori del polmone tra le donne molto diversa, presumibilmente per una maggior abitudine al fumo di tabacco, nei decenni trascorsi, delle donne piemontesi rispetto alle pugliesi. Attualmente la prevalenza di fumatori, nella tabella 27 è presentato il dato complessivo per uomini e donne, sembra più uniforme con il valore più elevato nella Regione Lazio.

Come ampiamente descritto, un altro aspetto che influisce in modo rilevante sulla frequenza dei tumori è la composizione per età, ovvero la quota di soggetti anziani nei quali l'incidenza oncologica è più elevata. La percentuale di soggetti di 65+ anni varia molto in Italia, passando dal 16% in Campania al 27% in Liguria. La quota di soggetti di 65+ anni è in media più elevata nelle Regioni del Centro-Nord e minore in quelle del Sud a fronte di una speranza di vita alla nascita leggermente inferiore nel Sud sia per i maschi che le femmine.

Le stime presentate nella tabella 26 sono prodotte assumendo che nel breve periodo gli andamenti dei principali indicatori epidemiologici sui quali so-

| Screening*  |         |       |
|-------------|---------|-------|
| Colon-retto | Cervice | Mamm. |
| 36%         | 60%     | 60%   |
| 62%         | 72%     | 67%   |
| 16%         | 13%     | 41%   |
| 58%         | 19%     | 67%   |
| 32%         | 40%     | 64%   |
| 57%         | 48%     | 62%   |
| 45%         | 59%     | 68%   |
| 64%         | 62%     | 71%   |
| 21%         | 49%     | 46%   |
| 54%         | 63%     | 70%   |
| 53%         | 60%     | 66%   |
| 11%         | 29%     | 47%   |
| 10%         | 21%     | 21%   |
| 13%         | 37%     | 33%   |
| 37%         | 34%     | 52%   |
| 7%          | 27%     | 38%   |
| 29%         | 60%     | 62%   |
| 9%          | 33%     | 29%   |
| 20%         | 44%     | 36%   |
| 7%          | 29%     | 32%   |

**TABELLA 27.** Per ciascuna regione sono indicati: il numero di residenti, l'indice di vecchiaia, la speranza di vita alla nascita per uomini e donne, il numero di stranieri, la percentuale di fumatori, il tasso di dimissioni ospedaliere per tumori e la percentuale di soggetti che hanno riferito di aver effettuato un esame di screening all'interno di un programma. I dati sono tratti da Health for All Italia 2013 e dall'Osservatorio nazionale screening (ONS)

no 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. Tuttavia è necessario considerare che alcuni eventi potrebbero modificare anche di molto il numero delle nuove diagnosi: è caso dell'introduzione e della diffusione di nuovi test diagnostici o dell'attivazione di programmi di screening organizzati e del conseguente aumento del numero di diagnosi di casi prevalenti asintomatici.

A questo proposito, proprio la diversa diffusione di programmi di diagnosi precoce può aver influito sulle stime relative a quei tumori per i quali sono disponibili sia programmi organizzati (mammella femminile, colon-retto, cervice uterina) ed anche per quelle sedi tumorali oggetto di diagnosi precoce come il melanoma e la prostata.

La partecipazione ai programmi di screening inclusi tra i Livelli Essenziali di Assistenza appare, dai dati dell'Osservatorio Nazionale Screening (ONS [www.osservatorionazionalescreening.it](http://www.osservatorionazionalescreening.it)), ancora disomogenea nel nostro Paese, con partecipazioni generalmente inferiori, per tutti e tre gli screening, nelle Regioni meridionali. Quindi nell'uso delle stime regionali della frequenza delle singole patologie tumorali bisogna considerare che un cambiamento, come quello determinato da una maggiore diffusione o partecipazione a questo tipo di interventi, può influire sul fenomeno.

Per concludere è necessario tener presente come molte siano le variabili che possono influire sulle stime d'incidenza e sulle differenze d'incidenza stimate fra Regioni (Gatta), alcune indicate in questo paragrafo, quali le caratteristiche demografiche delle popolazioni, i livelli di esposizione a cancerogeni e a fattori di rischio e protettivi, la diffusione di programmi di screening, ecc, e come le stime siano sensibili a cambiamenti nelle assunzioni sulle quali sono basate.

L'importanza delle stime sta nell'ordine di grandezza che queste esprimono. Questa misura rappresenta i bisogni dei pazienti e quindi i carichi da considerare per guidare la programmazione dei servizi di diagnosi e cura per soddisfare al meglio questi bisogni.

Contemporaneamente le politiche sanitarie devono avere l'obiettivo di ridurre questi numeri e questo può essere realizzato promuovendo la prevenzione primaria e secondaria.

## Bibliografia

1. Silvia Rossi, Emanuele Crocetti, Riccardo Capocaccia, Gemma Gatta, the AIRTUM Working Group. Estimates of cancer burden in Italy. *Tumori* 2013;99(3):416-424
2. Gatta G, Rossi S, Capocaccia R. cancer burden estimates and forecasts: uses and cautions. *Tumori* 2013;99(3):439-443.
3. Amato L, Colais P, Davoli M, Ferroni E, Fusco D, Minozzi S, Moirano F, Sciattella P, Vecchi S, Ventura M, Perucci CA. [Volume and health outcomes: evidence from systematic reviews and from evaluation of Italian hospital data. *Epidemiol Prev.* 2013 Mar-Jun;37(2-3 Suppl 2):1-100.
4. Health for all – Italia, ISTAT, 2013. <http://dati.istat.it/>
5. Osservatorio nazionale screening ONS. [www.osservatorionazionalescreening.it/](http://www.osservatorionazionalescreening.it/)

## I Registri Tumori di popolazione

---

Con il termine di Registro Tumori si indica un sistema per la raccolta di informazioni relative alle diagnosi tumorali, ai percorsi di cura e agli esiti riferiti ad un'intera popolazione nota. I Registri Tumori clinici o ospedalieri sono invece costituiti da casistiche di pazienti oncologici identificati perché afferenti a un determinato Ospedale o Servizio/i; di solito questi ultimi sono selezionati per eleggibilità a un certo trattamento, per età, ecc. Questa selezione e l'impossibilità di ricostruire la popolazione che li ha generati – basti pensare a centri di eccellenza che raccolgono pazienti non solo della propria area, ma di altre regioni – fa sì che le informazioni prodotte da questi registri non siano esprimibili come esperienza della popolazione generale.

I Registri Tumori rappresentano un importante strumento per il monitoraggio della patologia oncologica. In diversi Paesi, come ad esempio quelli del Nord Europa, l'attività di registrazione dei tumori avviene sull'intero territorio nazionale, mentre in altre nazioni, come in Italia, esistono Registri attivi in aree locali. In Italia l'attività di registrazione dei tumori si è sviluppata a partire dalla fine degli anni '70, attraverso la nascita di iniziative che hanno coinvolto la popolazione di aree amministrative di varia dimensione (da quella comunale a quella regionale). La rete di Registri Tumori italiani riuniti nell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), comprende 40 Registri Tumori generali (che raccolgono informazioni su tutti i tumori) e 5 Registri Tumori specializzati (per fasce d'età o per specifico tumore, sempre riguardanti un'intera popolazione) e condivide un archivio centralizzato. Nel complesso oltre 30 milioni di italiani, pari ad oltre il 50% della popolazione residente totale, vivono in aree dove è presente un Registro Tumori di popolazione; la rete italiana dei Registri, in continua espansione, sorveglia attualmente una popolazione tra le più ampie in Europa. Maggiori informazioni sui Registri Tumori in Italia sono disponibili *on-line* ([www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it))

### REGISTRO TUMORI DELL'ALTO ADIGE TUMORREGISTER SÜDTIROL

Servizio di anatomia e istologia patologica, osp. di Bolzano  
Corso Italia 13/M, 39100 Bolzano  
tel: +39 0471 907150 - fax: +39 0471 907144  
e-mail: regtum@asbz.it

*Guido Mazzoleni, Andreas Bulatko, Elena Devigili, Birgit Tschugguel, Elena De Valiere, Gerlinde Facchinelli, Markus Falk, Tomas Dal Cappello.*

Si ringraziano per la collaborazione i medici delle strutture ospedaliere provinciali, pubbliche e private convenzionate e il dottor Francesco Bellù che nonostante il pensionamento continua volontariamente la sua preziosa attività per il Registro.

### REGISTRO TUMORI PIEMONTE, PROVINCIA DI BIELLA

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

*Adriano Giacomini, Pier Carlo Vercellino, 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 DELLA PROVINCIA DI FERRARA

Dipartimento di medicina sperimentale e diagnostica dell'Università di Ferrara, Sezione di anatomia, istologia e citologia patologica  
via Fossato di Mortara 64B, 44100 Ferrara  
tel: +39 0532 455513 / 455517 / 455501 - fax: +39 0532 248021  
e-mail frs@unife.it; rtm@unife.it

*Stefano Ferretti, Laura Marzola, Elena Migliari, Nada Carletti.*  
Si ringraziano per la collaborazione e il sostegno ricevuti la Regione Emilia Romagna, l'Azienda ospedaliera universitaria di Ferrara, l'Azienda USL di Ferrara e tutti i colleghi che a vario titolo hanno contribuito all'attività del Registro tumori.

### REGISTRO TUMORI TOSCANO

Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO)  
SC di epidemiologia clinica e descrittiva  
Via delle Oblate 2, Ponte Nuovo, palazzina 28/A, 50141 Firenze  
e-mail e.crocetti@ispo.toscana.it  
tel: +39 055 7972508 / +39 055 7972512;  
fax: +39 055 7972588

*Emanuele Crocetti, Carlotta Buzzoni, Adele Caldarella, Antonella Corbinelli, Teresa Intriери, Gianfranco Manneschi, Libuse Nemcova, Cristina Ocello, Eugenio Paci, Claudio Sacchetti, Marco Zappa.*

Il Registro tumori è un'iniziativa della Regione Toscana e dell'Istituto tumori Toscano.

### REGISTRO TUMORI DEL FRIULI VENEZIA GIULIA

Direzione Centrale Salute, Trieste c/o IRCCS CRO, Aviano tel: +39 0434 659354 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: luiginaada.bonelli@hsanmartino.it

*Luigina Bonelli, Claudia Casella, Enza Marani, Antonella Puppo, Maria Vittoria Celesia, Roberta Cogno, Elsa Garrone, Alberto Quaglia, 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, eccetera) 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 Pannozzo, Susanna Busco, Ivan Rashid, Valerio Ramazzotti, Maria Cecilia Cercato, Maurizio Natali, Walter Battisti, Isabella Sperduti, Leonarda Macci, Ester Bugliarello, Edvige Bernazza, Lucilla Tamburo, Miriana Rossi, Simonetta Curatella, Silvana Tamburrino, Silvia Fattoruso, Giuseppina Serafini, Orsola Valerio.*

### REGISTRO TUMORI DI MILANO ASL di Milano

s.s. di epidemiologia  
corso Italia 19, 20122 Milano  
tel +39 02 85782114 / 2100 - fax +39 02 85782128  
e-mail: registrotumori@asl.milano.it  
epidemiologia@asl.milano.it

*Mariangela Autelitano, Simona Ghilardi, Rosanna Leone, Luisa Filipazzi, Annamaria Bonini, Cinzia Giubelli.* Si ringraziano la Regione Lombardia, le strutture di diagnosi e cura e i Servizi di anatomia patologica di Milano.

## REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MODENA

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: rtm@unimore.it  
sito internet: www.rtm.unimo.it

*Massimo Federico, Maria Elisa Artioli, Katia Valla, Barbara Braghiroli, Claudia Cirilli, Francesco Iachetta, Stefano Luminari, Monica Pirani, Lorenza Ferrari.*

## REGISTRO TUMORI DI POPOLAZIONE DELLA REGIONE CAMPANIA

c/o ASL NA3 Sud piazza San Giovanni, 80031 Brusciano (NA)  
tel: +39 081 3174243 / 3174244 / 5190505 - fax: +39 081 5190505  
e-mail: mariofusco2@virgilio.it; skype: mario.fusco57

*Mario Fusco, Caterina Bellatalla, Maddalena Di Buono, Maria Fusco, Margherita Panico, Carmela Perrotta, Patrizia Piga, Biagio Vassante, Maria Francesca Vitale.*

## REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI PARMA

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@ao.pr.it

*Maria Michiara, Francesco Bozzani, Paolo Sgargi.*

Si ringraziano il professor Enrico Maria Silini, direttore dell'Istituto di anatomia patologica, Università di Parma, il dottor Alberto Tardini, del laboratorio CERB di Parma e il dottor Giuseppe Ugoletti laboratorio di citologia azienda USL Parma, la Dr.ssa Dina Gnappi dell'Ufficio Mobilità Sanitaria, Azienda Unità Sanitaria Locale Parma

## REGISTRO TUMORI DELLE PROVINCE DI CALTANISSETTA E RAGUSA

Dipartimento di Prevenzione Medica Azienda Sanitaria Provinciale (ASP 7) 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, Aurora Sigona, Eugenia Spata, Stefania Vacirca.*

Si ringraziano Regione Sicilia, Associazione Iblea per la Ricerca Epidemiologica (AIRE) ONLUS, anagrafi comunali provincia di Ragusa e Caltanissetta, e Giovanna Spata

## REGISTRO TUMORI REGGIO EMILIA AUSL, ASMN-IRCCS

Unità di epidemiologia, Dipartimento di sanità pubblica 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, Enza Di Felice, Annamaria Pezzarossi, Stefania Caroli, Massimo Vicentini, Francesca Ferrari.*

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

## REGISTRO TUMORI DELLA ROMAGNA

Istituto tumori della Romagna (IRST)  
via P. Maroncelli 40/42, 47014 Meldola (FC)  
tel: +39 0543 739450 - fax: +39 0543 739459  
e-mail: rtromagna@irst.emr.it, f.falcini@ausl.fo.it

*Fabio Falcini, Americo Colamartini, Lauro Bucchi, Chiara Balducci, Mila Ravagnani, Benedetta Vitali, Carlo Cordaro, Licia Caprara, Orietta Giuliani, Stefania Giorgetti, Silvia Salvatore, Monica Palumbo, Rosa Vattiato, Alessandra Ravaioli, Flavia Foca, Elisa Rinaldi, Silvia Mancini.*

Si ringraziano Marinella Amadori e Chiara Tonelli.

## REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI SALERNO

via V. Loria, 24, 84129 Salerno  
tel: +39 089 522024 / 522983 - fax: +39 089 338514 e-mail: regtum@tiscali.it - e-mail: regtum@provincia.salerno.it

*Luigi Cremonese, Claudia Gaudiano, Arturo Iannelli, Gennaro Senatore, Arrigo Zevola.*

## REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI SASSARI

Servizio di epidemiologia, ASL1, Sassari  
via Tempio, 5, 07100 Sassari  
tel: +39 079 2062442 / 2062452 - fax: +39 079 2062445  
e-mail: cmoe@aslsassari.it

*Ornelia Sechi, Rosaria Cesaraccio, Daniela Pirino, Donatella Carboni, Giovanna Fiori, Marcella Soddu, Gianpaolo Mameli, Francesco Mura.*

## REGISTRO TUMORI DI SIRACUSA ASP SIRACUSA

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

*Maria Lia Contrino, Anselmo Madeddu, Francesco Tisano, Salvatore Sciacca, Ylenia Dinaro, Angela Muni, Margherita Mizzi, Maria Russo, Giorgio Sacco, Paoletta Aletta, Antonino Colanino Ziino.*

## REGISTRO TUMORI DI SONDRIO

ASL della Provincia di Sondrio  
tel: +39 0342 555882 - fax: +39 0342 555859  
e-mail: registro.tumori@asl.sondrio.it  
sito internet: www.asl.sondrio.it/registro\_tumori/

*Sergio Maspero, Anna Clara Fanetti, Elena Moroni, Ivan Cometti, Monica Lucia Annulli, Lorella Cecconami.*

## 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 DELLA PROVINCIA DI TRENTO

Servizio Epidemiologia Clinica e Valutativa, Azienda

provinciale per i servizi sanitari

Centro per i servizi sanitari,

viale Verona, 38123 Trento

tel: +39 0461 904638 - fax: +39 0461 904645

e-mail: silvano.piffer@apss.tn.it

*Silvano Piffer, Maria Gentilini, Roberto Rizzello, Maddalena Cappelletti.*

### REGISTRO TUMORI UMBRO DI POPOLAZIONE

Dipartimento di specialità medico, chirurgiche e sanità pubblica,

Sezione di sanità pubblica, Università degli Studi di Perugia

via del Giochetto, 06100 Perugia

tel: +39 075 5857366 / 5857335 / 5857329 - fax: +39 075

5857317

e-mail: rtupop@unipg.it

sito internet: www.unipg.it/~dipigmed/RTUP/RTUP.htm

*Francesco La Rosa, 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 n.1, 35131 Padova

tel: +39 049 8215605 - fax: +39 049 8215983

e-mail: centro.registrotumoriveneto@unipd.it

sito internet: www.registrotumoriveneto.it

*Angelo Paolo Dei Tos, Maddalena Baracco, Emanuela Bovo, Antonella Dal Cin, Anna Rita Fiore, Alessandra Greco, Stefano Guzzinati, Daniele Monetti, Alberto Rosano, Carmen Stocco, Sandro Tognazzo.*

### REGISTRO TUMORI DELL'ASL DI BRESCIA

Dipartimento Programmazione, Acquisto e Controllo ASL di

Brescia- Viale Duca degli Abruzzi, 15 - 25124 Brescia tel: +39

030 3839334/8009- fax: 030/383.8335

e-mail: registro.tumori@aslbrescia.it, michele.magoni@

aslbrescia.it

*Michele Magoni, Giuseppe Zani, Ornella Salvi, Maria Puleio, Claudia Gerevini, Cinzia Gasparotti, Roberta Chiesa, Fulvio Lonati.*

### REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MACERATA

Scuola di Bioscienze e Medicina Veterinaria, Università di Camerino

via Gentile III da Varano, 62032 Camerino (MC)

tel: +39 0737 402403 - fax: +39 0737 402403

e-mail: susanna.vitarelli@unicam.it

sito internet: www.unicam.it/tumori

*Susanna Vitarelli*

### REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI TRAPANI

Servizio sanitario Regione Sicilia, Dipartimento di

prevenzione,

Area igiene e sanità pubblica, ASP Trapani

via Ammiraglio Staiti 95 91100 Trapani

+39 0923 543036 - fax: +39 0923 26363

e-mail: registro.tumori@asltrapani.it

*Giuseppina Candela, Tiziana Scuderi, Giuseppe Crapanzano, Vitarosa Taranto.*

### REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MANTOVA

Osservatorio epidemiologico ASL Provincia di Mantova

via Dei Toscani, 1, 46100 Mantova

tel: + 39 0376 334508

e-mail: registro.tumori@aslman.it

*Paolo Ricci, Linda Guarda, Luciana Gatti, Vanda Pironi, Antonella Pasolini Maura Bordini.*

### REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI CATANZARO

ASP di Catanzaro, Servizio di epidemiologia e statistica sanitaria

via Purificato n.18, 88100 Catanzaro

tel: +39 0961 728378

e-mail: epidemiologia@libero.it

*Antonella Suter Sardo, Adriana Mazzei, Anna Maria Lavecchia, Pierina Mancuso.*

### REGISTRO TUMORI DI NUORO

UO Registro tumori di Nuoro, (ASL di Nuoro e ASL di Lanusei)

via Trieste 80, 08100 Nuoro

tel: + 39 0784 240843 / 0784 240811

e-mail: epiprosal@aslnuoro.it

*Mario Usala, Filomena Pala, Giovanna Maria Sini, Nicolina Pintori, Luisa Canu, Giuliana Demurtas, Nina Doa.*

## REGISTRO TUMORI DI PALERMO E PROVINCIA E REGISTRO TUMORI DELLA MAMMELLA DI PALERMO

U.O.C. Epidemiologia Clinica con Registro Tumori di Palermo e Provincia  
Dipartimento di Scienze per la Promozione della Salute e Materno Infantile "G. D'Alessandro"  
Via Del Vespro 133 90127 Palermo.  
Tel: 091-6553687-31  
e-mail: registrotumoripalermo@unipa.it

*Francesco Vitale, Rosanna Cusimano, Adele Traina, Agnese Guttadauro, Maria Antonietta Cascio, Rita Mannino, Barbara Ravazzolo, Maria Angela Bruccheri, Giuseppa Rudisi, Maria Stella Adamo Rosalba Amodio, Alessandro Costa, Maurizio Zarcone, Raffaella Sunseri, Giovanni Bucalo, Walter Mazzucco, Rosalba Staiti.*

## REGISTRO TUMORI DELL'ASL DELLA PROVINCIA DI COMO

ASL della Provincia di Como – Dipartimento Programmazione, Acquisto e Controllo Attività Sanitarie; Struttura Semplice Registro Tumori e Screening.  
Via Pessina n. 6 - 22100 Como  
Tel. +39 031370848/846  
e-mail: registro.tumori@asl.como.it, gola@asl.como.it

*Gemma Gola, Mariangela Corti, Mariacarmela Caparelli.*

## REGISTRO TUMORI INTEGRATO DI CATANIA E MESSINA

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. Schiacchitano, M. Fidelbo, G. Benedetto, E. Vasquez, F. Bella, L. Calabretta, M. Castaing, A. Di Prima, A. Ieni, A. Leone, P. Pesce, A. Torrisi, A. Torrisi, M. Varvarà.*

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

## REGISTRI TUMORI REGIONE LOMBARDIA REGISTRO DELLA ASL DI BERGAMO

Servizio Epidemiologico Aziendale  
ASL della Provincia di Bergamo  
Via Galliccioli, 4 - 24121 Bergamo  
Tel. 035.385.190  
Fax 035.385.304  
e-mail: registro.tumori@asl.bergamo.it, gsampietro@asl.bergamo.it

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

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

## REGISTRI TUMORI REGIONE LOMBARDIA REGISTRO DELLE ASL DELLA PROVINCIA DI MILANO

Osservatorio Epidemiologico e Registri Specializzati  
Via al Donatore di Sangue n. 50  
20013 Magenta  
Tel: 0297973.477; Fax: 0297973.484  
E-mail: antonio.russo@aslmi1.it, registro.tumori@aslmi1.mi.it

*Antonio Giampiero Russo, Maria Quattrocchi, Rosalba Distefano, Emerico Panciroli, Aldo Bellini, Midiala Pinon, Silvia Spinosa*

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

## REGISTRO TUMORI CREMONA

Servizio Epidemiologia e Registri di Popolazione  
ASL della Provincia di Cremona  
Via San Sebastiano 14  
26100 Cremona  
Tel. 0372-497213  
Fax 0372-497610  
e-mail: registro.tumori@aslcremona.it

*Sabrina Bizzoco, Cristiano Belluardo, Chiara Davini, Silvia Lucchi, Marco Villa, Rosanna Di Norcia, Emanuela Anghinoni, Salvatore Mannino.*

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

## REGISTRO TUMORI PIACENZA

Piazzale Milano 2  
29121 Piacenza  
e.borciani@ausl.pc.it p.seghini@ausl.pc.it  
tel: +39 0523-317905; fax: +39 0523-317943

*Elisabetta Borciani, Pietro Seghini, Rita Prazzoli*

## REGISTRO TUMORI DI POPOLAZIONE DELLA PROVINCIA DI LECCE

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  
Tel.0832-661921-909; Fax 0832 - 661917

*Anna Melcarne, Fabrizio Quarta. Maria Grazia Golizia, Costanza Arciprete*

## REGISTRO TUMORI DI TARANTO

SC Statistica Epidemiologia  
Settore Registro Tumori  
Tel: 099-778775  
Fax: 099-7786819

*Sante Minerba, Antonia Minicuzzi*

## REGISTRO DEI TUMORI INFANTILI DEL PIEMONTE

SCDU Unità di epidemiologia dei tumori, Università di Torino,  
CPO Piemonte (Centro di riferimento per l'epidemiologia e la  
prevenzione oncologica in Piemonte)  
via Santena 7, 10126 Torino  
tel: +39 011 6334661  
e-mail: franco.merletti@unito.it  
sito internet: www.cpo.it

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

Si ringrazia il personale delle strutture ospedaliere  
piemontesi e in particolare del reparto di Oncoematologia  
pediatrica dell'Ospedale Infantile Regina Margherita  
Sant'Anna di Torino per la preziosa collaborazione all'attività  
del Registro tumori.

## REGISTRO DEI TUMORI COLORETTALI DI MODENA

c/o Dipartimento di medicine e specialità mediche, Medicina 1  
Policlinico universitario di Modena  
via del Pozzo, 71, 41100 Modena  
tel: +39 059 4224715 / 4222269 / 059-4223605  
fax: +39 059 4222958  
e-mail: deleon@unimore.it, c.digregorio@ausl.mo.it  
sito internet: <http://www.tumoricolorettali.unimore.it>

*Maurizio Ponz de Leon, Federica Domati, 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 TUMORI INFANTILI E NEGLI ADOLESCENTI REGIONE MARCHE

Scuola in Scienze del farmaco e dei prodotti della salute,  
Centro ricerche igienistiche e sanitarie, ambientali,  
Università di Camerino  
via Madonna delle Carceri 9, 62032 Camerino (MC)  
tel: +39 0737 402400 / 402409 - fax: +39 0737 402438  
e-mail: mario.cocchioni@unicam.it  
cristiana.pascucci@unicam.it  
sito internet: [www.unicam.it/tumori/registroinfantili/  
pag\\_inf\\_adol1IT.htm](http://www.unicam.it/tumori/registroinfantili/pag_inf_adol1IT.htm)

*Mario Cocchioni, Cristiana Pascucci.*

## REGISTRO MESOTELIOMI LIGURIA

Centro Operativo Regionale (COR Liguria) del Registro  
Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM), Epidemiologia clinica,  
IRCCS, Azienda Ospedale Università San Martino, Istituto  
Nazionale per la Ricerca sul Cancro (IST) - Largo Rosanna  
Benzi 10, 16132 Genova  
tel: +39 010 5558557 - fax: +39 010 5558336  
e-mail: valerio.gennaro@hsanmartino.it - lucia.benfatto@  
hsanmartino.it; ceciliafrancesca.lando@hsanmartino.it

*Valerio Gennaro, Lucia Benfatto, Cecilia Lando, Claudia Casella,  
Giovanna Mazzucco (volontaria).*

Si ringraziano: pazienti, colleghi - Pier Aldo Canessa per  
la convinta collaborazione - e la Regione Liguria per il  
contributo organizzativo.

## REGISTRO TUMORI ASL BT - SEZIONE REGISTRO TUMORI PUGLIA

BARLETTA-Andria-Trani  
Epidemiologia e statistica  
Piazza Umberto, 1  
76121 Barletta  
tel 0883.577.329  
fax: 0883.577.288  
Enzo Coviello  
[vincenzo.coviello@aslbat.it](mailto:vincenzo.coviello@aslbat.it)

## REGISTRI TUMORI REGIONE LOMBARDIA

Registro Tumori dell'ASL di Monza e Brianza  
Servizio di Epidemiologia - U.O. Epidemiologia e Registro  
Tumori  
ASL di Monza e Brianza  
Viale Elvezia, 2  
20900 MONZA (MB)  
Tel. 039 2384068; Fax 039 2384330  
e-mail: cavalieridoro.luca@aslmb.it, epidem@aslmb.it

*Luca Cavaliere d'Oro, Magda Rognoni, Leonardo Le Rose,  
Elisabetta Merlo, Lina Negrino, Lucia Pezzuto.*

Si ringraziano Regione Lombardia, la Direzione Strategica  
Aziendale, le strutture di ricovero, i Servizi di Anatomia  
Patologica e gli Operatori Sanitari per il contributo fornito.

## Note relative ai metodi impiegati

I dati presentati riguardano per tutte le sedi solo i tumori infiltranti, per la sede vescica comprendono anche i tumori non infiltranti. Per quanto riguarda le sedi, in conformità con le procedure internazionali, i tumori parenchimali del rene sono riportati insieme ai tumori della pelvi renale e dell'uretere.

### Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?

Il rischio cumulativo di ammalarsi è stato calcolato sulla base dei tassi di incidenza età-specifici fino a 84 anni, da 0 a 49 anni, da 50 a 69 anni e da 70 a 74 anni del Pool AIRTUM 2007-2010,  $\text{Rischio cumulativo} = 1 - e^{-(H \cdot \Sigma \pi / K)}$  in cui  $T_i$  = tasso specifico per età;  $H$  = ampiezza delle classi d'età;  $\Sigma$  = sommatoria per classi d'età;  $K$  = solitamente 100.000.

### Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2014?

Le stime di incidenza per l'anno 2014 sono state prodotte applicando i tassi età, sesso, sede e area specifici del Pool AIRTUM 2007-2010, proiettati al 2014, alla popolazione italiana residente nell'anno 2014, prevista dall'ISTAT (ipotesi centrale – [www.demo.istat.it](http://www.demo.istat.it)). La proiezione dei tassi 2007-2010 al 2014 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 1996-2009, con livello di dettaglio di sede, sesso e macro-fascia di età. Sono disponibili altre stime dell'incidenza dei tumori in l'Italia, ad esempio nel sito dell'European Cancer Observatory (<http://eu-cancer.iarc.fr/>) o nel portale <http://www.tumori.net/it/>.

### Quali sono i tumori più frequenti?

L'incidenza proporzionale, totale e per gruppi di età è stata calcolata sulla base della casistica incidente nel Pool AIRTUM nel periodo 2007-2010, 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 2011

Sono stati considerati i dati nazionali relativi al numero di decessi osservati nell'anno 2011. Queste informazioni sono prodotte e distribuite dall'Istituto Nazionale di Statistica (<http://www.istat.it/it/archivio>).

### Qual è l'effetto dell'età e dell'invecchiamento della popolazione sulle diagnosi di tumore?

I tassi età specifici sono relativi alla media del periodo 2007-2010.

### Qual è la sopravvivenza dei pazienti con tumore e come cambia a distanza della diagnosi?

La sopravvivenza relativa è calcolata sulla casistica del Pool AIRTUM diagnosticata nei trienni dal 1990-1992 al 2005-2007, con informazioni sullo stato in vita aggiornate al 31/12/2008 (AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2011; 26(5-6): Suppl. 1), come rapporto tra la sopravvivenza osservata e quella attesa nella stessa popolazione in assenza del cancro, quest'ultima sulla base delle tavole di mortalità ISTAT ([www.demo.istat.it](http://www.demo.istat.it)). Per i metodi utilizzati nel calcolo della sopravvivenza condizionale, si rimanda a Crocetti & AIRTUM Working Group. *Epidemiol Prev* 2008; 32(3): 136.

### Dati di prevalenza

Sono riportati i dati pubblicati nella monografia AIRTUM 2010 (AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2010. La prevalenza dei tumori in Italia. *Epidemiol Prev* 2010; 34(5-6) suppl. 2) 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 2006. È stata stimata la prevalenza per tutti i tumori al 2014 assumendo un incremento medio annuale del 3%.

### Gli andamenti temporali

Sono riportati i dati relativi alla casistica AIRTUM incidente nel periodo 1996-2009 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 2014.

### Confronti geografici nazionali

Sono confrontati i tassi di incidenza relativi alla casistica del Pool AIRTUM 2007-2010 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.

### Confronti geografici internazionali

Sono confrontati i tassi di incidenza relativi alla casistica AIRTUM per il totale dei tumori e per alcune delle sedi principali, con quella dei Paesi Scandinavi (NORDCAN), del sistema di registrazione dei tumori statunitense (SEER), della Francia e dell'Australia (Crocetti E, De Angelis R, Buzzoni et al. Cancer prevalence in United States, Nordic Countries, Italy, Australia, and France: an analysis of geographic variability. Br J Cancer 109:219-229, 2013).

### Incidenza di secondi tumori

È fornita una valutazione complessiva del rischio di occorrenza di tumori multipli nei pazienti oncologici rispetto alla popolazione generale. (AIRTUM WG, Rapporto 2014: Tumori multipli Epidemiol Prev 37(4-5)Suppl1:1-152)

### Dati regionali

Sono riportate le stime di incidenza prodotte da uno studio a cui i registri AIRTUM hanno recentemente partecipato (Rossi S, Crocetti E, Capocaccia R, et al. Estimates of cancer burden in Italy. Tumori 2013;99(3):416-424) ed interpretate in associazione con alcuni dei principali indicatori prodotti dal progetto Healt for all (<http://www.istat.it/it/archivio/14562>)

| Area   | Registro              | Periodo   |
|--------|-----------------------|-----------|
| Nord   | Alto Adige            | 2007      |
|        | Bergamo               | 2007-2009 |
|        | Biella                | 2007      |
|        | Como                  | 2007-2008 |
|        | Cremona               | 2007-2009 |
|        | Ferrara               | 2007-2008 |
|        | Friuli Venezia Giulia | 2007      |
|        | Genova                | 2007      |
|        | Mantova               | 2007-2010 |
|        | Milano                | 2007      |
|        | Milano 1              | 2007-2009 |
|        | Modena                | 2007-2010 |
|        | Parma                 | 2007-2010 |
|        | Piacenza              | 2007-2010 |
|        | Reggio Emilia         | 2007-2009 |
|        | Romagna               | 2007-2008 |
|        | Sondrio               | 2007-2010 |
|        | Torino                | 2007-2010 |
|        | Varese                | 2007-2009 |
|        | Veneto                | 2007      |
| Centro | Latina                | 2007-2009 |
|        | Umbria                | 2007-2009 |
| Sud    | Catania-Messina       | 2007-2008 |
|        | Catanzaro             | 2007      |
|        | Napoli                | 2007-2009 |
|        | Nuoro                 | 2007-2008 |
|        | Palermo               | 2007      |
|        | Ragusa                | 2007      |
|        | Salerno               | 2007-2009 |
|        | Sassari               | 2007-2009 |
|        | Siracusa              | 2007      |
|        | Taranto               | 2007-2008 |
|        | Trapani               | 2007      |

**TABELLA 28.** Registri Tumori AIRTUM: registri tumori inclusi nella valutazione di incidenza e mortalità per il periodo 2007-2010.

# 12 Key points

## **Incidenza**

- Si stima che in Italia vi siano nel corso dell'anno circa 366.000 nuove diagnosi di tumore (esclusi i carcinomi della cute), di cui oltre 196.000 (54%) fra gli uomini e oltre 169.000 (46%) fra le donne.
- Nel corso della vita circa un uomo su 2 e una donna su 3 hanno la probabilità di ammalarsi di tumore. Questa probabilità riguarda un uomo su 28 e una donna su 17 fra 0 e 49 anni, 1 su 5 e una su 7 fra 50 e 69 anni e uno su 3 ed una su 5 fra 70 e 84 anni.
- Considerando l'intera popolazione, escludendo i carcinomi della cute, il tumore in assoluto più frequente è quello del colon retto (14%), seguito dal tumore della mammella (13%), della prostata (11% solo nel sesso maschile) e del polmone (11%).
- Esclusi i carcinomi della cute, i cinque tumori più frequentemente diagnosticati fra gli uomini sono il tumore della prostata (20%), il tumore del polmone (15%), il tumore del colon-retto (14%), il tumore della vescica (10%) e quello dello stomaco (5%); e tra le donne, il tumore della mammella (29%), il tumore del colon-retto (13%), il tumore del polmone (6%), il tumore del corpo dell'utero (5%) e quello della tiroide (5%).

## **Mortalità**

- I decessi dovuti a tumori sono stati nel 2011 (ISTAT) 175.363 (98.700 fra gli uomini e 76.663 fra le donne). La frequenza dei decessi causati dai tumori è in media ogni anno di circa 4 decessi ogni 1000 residenti uomini e circa 3 ogni 1000 donne. In media, un uomo ogni 3 e una donna ogni 6 muoiono a causa di un tumore nel corso della loro vita.

## **Sopravvivenza**

- La sopravvivenza media a 5 anni dalla diagnosi di un tumore maligno è del 55% fra gli uomini e del 63% fra le donne.
- La sopravvivenza è aumentata nel corso del tempo e cambia, migliorando, man mano che ci si allontana dal momento della diagnosi.

## **Prevalenza**

- Nella popolazione italiana è stato calcolato che nel 2006 vi erano circa

2.250.000 persone che hanno avuto una precedente diagnosi di tumore. Si può ipotizzare che nel 2014 siano circa 2.900.000.

- Tra gli uomini, ai primi 5 posti per frequenza, ci sono soggetti con precedente diagnosi di tumore della prostata (22% del totale), vescica (18%), colon-retto (15%), tumori della testa e del collo (9%) e polmone (6%). Tra le donne il tumore della mammella è di gran lunga il più rappresentato (42%), seguito da colon-retto (12%), corpo dell'utero (7%), tiroide (5%) e cervice uterina (4%).

### **Trend temporali ed età**

- La mortalità per tumore è in riduzione in entrambi i sessi ma l'invecchiamento della popolazione nasconde l'entità di questo fenomeno.
- L'incidenza dei tumori è in riduzione fra gli uomini e stabile fra le donne; il contemporaneo invecchiamento della popolazione aumenta consistentemente il numero di nuove diagnosi.

### **Confronti regionali, interregionali e con altre nazioni**

- Ci sono ancora differenze in termini di frequenza di tumori nel nostro Paese ma i livelli inferiori del meridione stanno gradualmente allineandosi a quelli del Centro-Nord. Anche le differenze di sopravvivenza, ancora presenti, si stanno colmando con maggior lentezza.
- L'Italia ha una frequenza di neoplasie sia per gli uomini che per le donne simile a quella di Paesi sviluppati di tipo occidentale (Francia, Stati Uniti, Australia, Svezia, Norvegia, Finlandia, Danimarca). Anche i valori di sopravvivenza sono sostanzialmente in linea con quelli degli altri Paesi.
- In Italia, l'età media della popolazione è più avanzata rispetto agli altri Paesi: questo aumenta consistentemente il carico diagnostico e assistenziale oncologico.

### **I tumori multipli**

- I pazienti oncologici hanno in media un rischio aumentato del 10% di sviluppare un secondo tumore.
- Questo rischio cambia con l'età essendo più elevato nei più giovani.







# I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2014

“I numeri del cancro in Italia”, frutto dell’attiva e proficua collaborazione fra AIOM ed AIRTUM, con questa quarta edizione si conferma uno strumento di informazione e aggiornamento sull’oncologia nel nostro Paese.

In questo volume sono disponibili i nuovi dati, che quantificano l’entità del ‘fenomeno cancro’, e le schede tumore-specifiche aggiornate, con le più recenti innovazioni in campo terapeutico. Abbiamo aggiunto i capitoli che affrontano l’insorgenza di nuovi tumori in pazienti oncologici, la relazione fra fumo di tabacco e cancro a cinquant’anni dalla pubblicazione del primo report scientifico su questo legame e dati a livello delle singole Regioni, oltre che un rinnovato confronto fra la situazione italiana e Paesi simili al nostro. Proprio quest’ultimo punto evidenzia come una caratteristica demografica dell’Italia condiziona e, soprattutto, condizionerà anche domani il carico assistenziale richiesto in campo oncologico: la crescente quota di anziani.

Tra i tanti dati presenti in questa edizione va sottolineato che la mortalità per tumori è, nel totale e per molte sedi principali, in riduzione. Questo è il più solido degli indicatori sanitari e dimostra che il Sistema Sanitario italiano nel suo complesso preventivo-diagnostico-terapeutico è efficace: di cancro si muore meno.



Associazione Italiana  
di Oncologia Medica

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



Centro nazionale  
per la prevenzione  
e il controllo delle malattie  
del Ministero della Salute  
www.ccm-network.it



Associazione Italiana  
Registri Tumori

Segreteria Airtum  
c/o Inferenze scarl  
Via Ricciarelli, 29  
20148 Milano  
tel. +39 02 48702283  
info@registri-tumori.it