

# I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2012



# I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2012



*A cura di:*



**■ Intermedia editore**

Via Malta 12/B – 25124 Brescia

Tel. 030.226105 – fax. 030.2420472

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

# Prefazione

La medicina moderna, in tutte le sue branche, deve basarsi su evidenze e mettere in atto tutte le iniziative necessarie per raccoglierle.

Nell'ambito della sanità pubblica, in particolare, gli aspetti organizzativi e di prevenzione devono essere commisurati alle dimensioni dei fenomeni ed al loro andamento.

La conoscenza epidemiologica, poi, non può mancare nel bagaglio culturale degli operatori sanitari e, oggi, con il riconoscimento di un ruolo attivo ai cittadini, ai pazienti e alle loro organizzazioni, attraverso il loro *empowerment*, anche costoro devono avere a disposizione strumenti non eccessivamente complessi ma sufficientemente chiari e affidabili, dai quali assumere informazioni e spunti per i loro interventi.

A tutte queste domande contribuisce a rispondere il volume "I numeri del cancro 2012" che, in un formato agile e di piacevole lettura, presenta dati importanti e al contempo aggiornati.

Ringraziando AIOM e AIRTUM per lo sforzo compiuto, non posso che augurarmi un'ampia diffusione dell'opera e il suo utilizzo quotidiano per le finalità che sopra ho tratteggiato.

**Giuseppe Ruocco**

*Direttore generale della Prevenzione  
Ministero della Salute*

Roma, luglio 2012



# Introduzione

Siamo arrivati, a meno di un anno dalla prima, alla seconda edizione del volume “I numeri del cancro”. Ciò testimonia l’impegno messo in questi mesi da AIOM e AIRTUM e da tutti gli autori e il rilievo che le due Società attribuiscono a questo lavoro. Abbiamo pensato di dedicare questa seconda edizione a Marco Venturini per la tenacia con cui aveva voluto e realizzato questo progetto e più in generale la collaborazione con AIRTUM.

Per AIOM e AIRTUM questa collaborazione non è occasionale e focalizzata semplicemente sulla disponibilità di dati epidemiologici, già elemento comunque di grande rilevanza, ma rappresenta uno dei punti centrali dello sviluppo di un’azione politica non più e non solo rivolta ad aspetti squisitamente scientifici, ma anche sociali ed istituzionali.

Che la scelta fosse giusta l’ha confermata l’accoglienza positiva non solo del nostro ambito scientifico, ma soprattutto delle Istituzioni e la possibilità di possedere finalmente dati reali su cui impostare azioni di politica sanitaria. Per la prima volta infatti due società scientifiche non solo si facevano carico congiuntamente di aspetti scientifici, ma anche e soprattutto si caratterizzavano per un impegno istituzionale che la presenza del Prof. Renato Balduzzi, Ministro della Salute, alla presentazione della prima edizione, confermava con tutta la sua autorevolezza.

Pensavamo e continuiamo a pensare che la conoscenza di un fenomeno come quello del cancro possa aiutare a meglio comprenderlo e contrastarlo. Per fare ciò, come ci eravamo preposti già dalla prima edizione, abbiamo inserito altre neoplasie (ovaio, rene, vescica, tiroide) aumentando la quantità e qualità delle informazioni. Questi dati possono e devono essere utili per tutti i soggetti e le Istituzioni coinvolti nella lotta contro il cancro, sia nella gestione dei pazienti che nella programmazione sanitaria. In un futuro davvero prossimo, speriamo già dalla terza edizione,

che manterrà questa tempistica davvero unica nel panorama italiano, ci attendiamo che i dati possano fornirci indicazioni anche circa i risultati delle azioni di prevenzione (primaria, screening) e degli effetti delle azioni terapeutiche che mettiamo quotidianamente in campo (terapie adiuvanti, preoperatorie, palliative, ...).

Per il consolidamento di questi strumenti informativi è tuttavia ormai inderogabile una rapida risoluzione al problema del riconoscimento giuridico dei Registri tumori e di patologia e dell'accesso alle fonti informative sanitarie individuali per la corretta definizione dei casi di tumore. Ci auguriamo che gli attuali ostacoli all'attività dei Registri possano essere presto superati, a vantaggio di un'offerta sempre più mirata e tempestiva di dati al mondo clinico e della Sanità pubblica.

Un ringraziamento particolare a tutti coloro che hanno permesso che questa iniziativa prendesse forma e mantenesse gli impegni presi: il tavolo di lavoro AIOM-AIRTUM, i Consigli Direttivi AIOM e AIRTUM e i Registri tumori dell'AIRTUM e, infine, un ricordo ancora per Marco Venturini che è stato e rimane uno degli artefici di questo progetto.

**Stefano Cascinu**

*Presidente AIOM*

**Stefano Ferretti**

*Segretario AIRTUM*

## Consiglio direttivo nazionale AIOM

---

### **Mandato 2011-2013**

#### **Marco Venturini (+2011)**

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

#### **Stefano Cascinu**

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

#### **Carmine Pinto**

*Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*  
(Segretario)

#### **Stefania Gori**

*Ospedale S. Maria della Misericordia di Perugia*  
(Tesoriere)

#### **Consiglieri:**

#### **Massimo Aglietta**

*Istituto Ricerca e Cura del Cancro di Candiolo (TO)*

#### **Giuseppe Altavilla**

*Azienda Ospedaliero-Universitaria di Messina*

#### **Editta Baldini**

*Ospedale “Campo di Marte” di Lucca*

#### **Giovanni Bernardo**

*Fondazione S. Maugeri IRCCS di Pavia*

#### **Saverio Cinieri**

*ASL di Brindisi*

#### **Fabio Puglisi**

*Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine*

#### **Pierosandro Tagliaferri**

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

#### **Giuseppe Tonini**

*Università Campus Bio-Medico di Roma*

## Consiglio direttivo AIRTUM

---

### Stefano Ferretti

*Registro Tumori della provincia di Ferrara  
(Segretario)*

### Emanuele Crocetti

*Registro Tumori Toscano  
(Vicesegretario)*

### Fabio Falcini

*Registro Tumori della Romagna  
(Vicesegretario)*

### Paola Pisani

*Registro Tumori Infantili del Piemonte  
(Tesoriere)*

### Mario Fusco

*Registro Tumori di popolazione della Regione  
Campania*

### Anselmo Madeddu

*Registro Tumori di Siracusa*

### Lucia Mangone

*Registro Tumori Reggiano*

### Arturo Iannelli

*Registro Tumori della provincia di Salerno*

## Tavolo di lavoro AIOM-AIRTUM

---

### AIOM

#### Giuseppe Altavilla

*Azienda Ospedaliero-Universitaria di Messina*

#### Giovanni Bernardo

*Fondazione S. Maugeri IRCCS di Pavia*

#### Sergio Bracarda

*Azienda USL 8 di Arezzo*

#### Stefano Cascinu

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

### Massimo Di Maio

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

### Massimo Federico

*Università di Modena – Centro Oncologico Modenese*

### Stefania Gori

*Ospedale S. Maria della Misericordia di Perugia*

### Maria Teresa Ionta

*Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari*

### Sandro Pignata

*Istituto Tumori di Napoli – Fondazione Pascale*

### Carmine Pinto

*Azienda Ospedaliero-Universitaria di Bologna*

### Giuseppe Tonini

*Università Campus Bio-Medico di Roma*

### Valter Torri

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

### AIRTUM

#### Stefano Ferretti

*Registro Tumori della provincia di Ferrara*

#### Emanuele Crocetti

*Registro Tumori Toscano*

#### Fabio Falcini

*Registro Tumori della Romagna*

#### Carlotta Buzzoni

*Registro Tumori Toscano*

#### 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
Tavolo di lavoro AIOM-AIRTUM	8
<b>1. Dati generali</b>	<b>11</b>
Cos'è il cancro?	11
Il cancro può essere prevenuto?	12
Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?	12
Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2012?	14
Quali sono i tumori più frequenti?	15
Quanti saranno i decessi per tumore in Italia nel 2012?	15
Qual è l'effetto dell'invecchiamento della popolazione sulla diagnosi di tumore?	18
Qual è la sopravvivenza dei pazienti con tumore?	21
Come cambia la sopravvivenza a distanza dalla diagnosi di tumore?	24
<b>2. Dati di prevalenza</b>	<b>27</b>
Cos'è la prevalenza?	27
Quanti sono gli italiani che convivono con la diagnosi di tumore?	27
L'andamento della prevalenza nel tempo: confronto 1992-2006	31
<b>3. Gli andamenti temporali</b>	<b>33</b>
Gli andamenti temporali di incidenza e mortalità	33
<b>4. Confronti geografici nazionali</b>	<b>51</b>
Incidenza	51
Mortalità	55
Sopravvivenza	56
Prevalenza	57
<b>5. Confronti geografici internazionali</b>	<b>59</b>
<b>6. Neoplasie per singole sedi</b>	<b>63</b>
A. Mammella femminile	63
B. Prostata	70
C. Polmone	75
D. Colon e retto	80

E. Stomaco	84
F. Pancreas esocrino	88
G. Fegato	91
H. Ovaio	94
I. Rene	100
J. Vescica	105
K. Tiroide	109
<b>7. Fonti e metodologia</b>	115
I Registri Tumori di Popolazione	115
Note relative ai metodi impiegati	121
<b>8. Key-points</b>	123

# 1 Dati generali

## Cos'è il cancro?

---

Con i termini “cancro”, “neoplasia” o il più generico “tumore” 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, a partenza da un’unica cellula progenitrice e da numerose anomalie genetiche, funzionali e morfologiche. 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.

Il cancro ha, tra le sue cause, una combinazione di diversi fattori: **interni** (propri delle cellule dell’organismo, in alcuni casi trasmissibili alla progenie) quali mutazioni genetiche, ormoni, funzionalità dell’apparato immunitario, e fattori **esterni**, legati sia all’ambiente (p.es., agenti infettivi, prodotti chimici, radiazioni) sia allo stile di vita del soggetto (ad esempio: alimentazione, livello di attività fisica, fumo).

Si tratta di un processo comunque lento e progressivo, combattuto nella gran maggioranza dei casi con successo dai sistemi di difesa dell’organismo (meccanismi di riparazione del genoma e di difesa immunitaria). È un processo che dal suo inizio biologico impiega molto tempo a manifestarsi, anche nell’ordine di decine di anni, prima di dare luogo alla diagnosi di malattia conclamata.

Questo processo di iniziazione e progressione tumorale può quindi portare a diversi tipi di lesioni finali: alcune di queste sono riconosciute con il termine talora equivoco di benigne, cioè meno aggressive, destinate a rimanere localizzate nell’organo di origine e incapaci di dare metastasi.

Con il termine di lesioni *maligne*, alle quali viene riferito più propriamente il termine di *cancro*, sono invece identificate lesioni in grado di invadere e distruggere le strutture adiacenti e diffondere a distanza, colonizzando altri or-

gani e apparati fino a determinare, se non efficacemente contrastate, anomalie dell'organismo incompatibili con la vita.

In molti casi, e oggi sempre più spesso, il percorso della malattia non è destinato a progredire. Per le diverse lesioni che compongono il variegato quadro della patologia neoplastica conosciuta come "cancro", la medicina ha via via individuato armi e percorsi sempre più efficaci e mirati alla specificità dei diversi casi. Tali percorsi vanno dalla prevenzione, alla diagnosi precoce, alla terapia, con lo scopo di migliorare la prognosi di ogni paziente in termini di durata e qualità della vita.

## Il cancro può essere prevenuto?

---

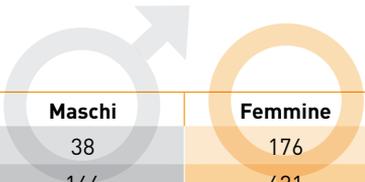
Sulla base delle conoscenze attuali, si stima che circa l'80% dei tumori possa essere prevenuto. La maggior parte dei tumori causati dal fumo di sigarette, da errata alimentazione, dall'abuso di alcool, dall'obesità e dall'inattività fisica, potrebbero essere prevenuti. Altri tumori correlati ad agenti infettivi, quali il virus dell'epatite B (HBV), il virus dell'epatite C (HCV), il virus del papilloma umano (HPV), il virus dell'immunodeficienza (HIV), il batterio *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), potrebbero essere prevenuti cambiando stile di vita, e debellando l'agente infettivo tramite vaccini o antibiotici. Inoltre per molti tumori la partecipazione ai programmi di screening di riconosciuta efficacia rende possibile la diagnosi e la rimozione di lesioni invasive in stadio precoce o in fase premaligna.

## Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?

---

La probabilità teorica individuale di avere una diagnosi di tumore nel corso della vita (per convenzione nell'intervallo di tempo che va dalla nascita agli 84 anni, 0-84) viene definita "rischio cumulativo". Si tratta di una misura ipotetica, ma immediatamente comprensibile, sulla rilevanza di un certo tumore. Il rischio cumulativo esprime, infatti, la frequenza del tumore sottoforma di numero di persone che è necessario seguire perché una di queste durante la sua vita ne riceva la diagnosi. Nella tabella 1 il rischio cumulativo è indicato per tutti i tumori nel loro complesso e per le principali sedi tumorali. 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 tumore della mammella maschile bisogna seguire il percorso di vita di circa 520 uomini.

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. Stratificando per sesso e per tipologia di tumore, si osserva come probabilmente ogni 8 donne una si ammalerà di un tumore alla mammella, così come un uomo ogni 9 e una donna ogni 36 svilupperà un tumore al polmone, 1 uomo ogni 7 un tumore della prostata, un uomo ogni 10 e una donna ogni 17 un tumore del colon-retto.



Sede	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori	38	176
Esofago	166	621
Stomaco	29	60
Colon-retto	10	17
Colon	14	23
Retto	33	62
Fegato	34	92
Colecisti e vie biliari	139	151
Pancreas	52	64
Polmone	9	36
Osso	876	1.363
Cute (melanomi)	69	82
Cute (non melanomi)	8	14
Mesotelioma	268	843
S. di Kaposi	591	1.884
Tessuti molli	279	436
Mammella	521	8
Utero cervice		163
Utero corpo		47
Ovaio		75
Prostata	7	
Testicolo	222	
Rene, vie urinarie*	36	86
-Parenchima renale	44	100
-Pelvi renale e vie urinarie	191	594
Vescica**	14	74
Sistema nervoso centrale	100	139
Tiroide	139	52
Linfoma di Hodgkin	298	391
Linfomi non-Hodgkin	43	60
Mieloma	106	143
Leucemie	64	106
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	2	3

**TABELLA 1** 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 2006-2008.

\* comprende rene, pelvi e uretere.

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

## Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2012?

Si stima che nel 2012, in Italia, verranno diagnosticati circa 364.000 nuovi casi di tumore maligno (circa 1.000 al giorno), di cui circa 202.000 (56%) negli uomini e circa 162.000 (44%) 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 67.000 casi, 39.000 nei maschi e 28.000 nelle femmine) vengono conteggiati separatamente.

Sede	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori	7.400	2.100
Esofago	1.500	600
Stomaco	8.100	5.500
Colon-retto	29.300	22.300
Colon	20.400	16.300
Retto	8.900	6.000
Fegato	8.500	4.200
Colecisti e vie biliari	2.000	2.500
Pancreas	5.500	5.900
Polmone	28.600	9.900
Osso	400	300
Cute (melanomi)	5.200	4.500
Cute (non melanomi)	38.800	27.900
Mesotelioma	1.000	400
Sarcoma di Kaposi	500	200
Tessuti molli	1.100	800
Mammella	300	46.300
Utero cervice		2.200
Utero corpo		7.900
Ovaio		4.900
Prostata	36.300	
Testicolo	2.100	
Rene, vie urinarie*	7.800	4.000
-Parenchima renale	6.500	3.400
-Pelvi renale e vie urinarie	1.300	600
Vescica**	19.500	5.100
Sistema nervoso centrale	3.100	2.600
Tiroide	3.200	10.900
Linfoma di Hodgkin	1.200	1.000
Linfomi non-Hodgkin	6.800	5.900
Mieloma	2.700	2.600
Leucemie	4.400	3.300
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	202.500	162.000

**TABELLA 2.** Numero di nuovi casi tumorali, totale e per alcune delle principali sedi, stimati per il 2012 (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.

La frequenza con cui vengono diagnosticati i tumori (escludendo i carcinomi della cute) è in media di 7 nuovi casi ogni 1000 uomini ogni anno (687 casi ogni 100.000 abitanti/anno), circa 5 casi ogni 1000 donne (537 casi ogni 100.000 abitanti /anno), quindi nel complesso circa 6 casi ogni 1000 persone (610 casi ogni 100.000 abitanti /anno).

## Quali sono i tumori più frequenti?

Escludendo i carcinomi della cute, il tumore più frequente – nel totale uomini e donne – risulta essere quello del colon-retto, con oltre 50.000 nuove diagnosi stimate per il 2012, seguito dal tumore della mammella con 46.000 nuovi casi, di cui il 99% nelle donne; seguono il tumore del polmone con 38.000 casi, dei quali un quarto nelle donne, e il tumore della prostata con 36.000 casi.

Dividendo i dati per sesso, 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 (14%), del polmone (6%), del corpo dell'utero (5%) e della tiroide (5%).

Considerando entrambi i sessi, e sempre escludendo i carcinomi della cute, il tumore del colon-retto rappresenta la patologia oncologica più frequente (14% del totale), seguita dal tumore della mammella, che nonostante sia estremamente raro nel sesso maschile rappresenta circa il 14% di tutti i tumori diagnosticati in totale, poi dalla prostata (11%) e infine il tumore del polmone (11%).

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

**TABELLA 3** Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Pool Airtum 2006-2008.

\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

## Quanti saranno i decessi per tumore in Italia nel 2012?

Si stima che nel 2012 in Italia i decessi causati da tumore saranno circa 175.000 (99.000 fra gli uomini e 76.000 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 2,5 decessi ogni 1000 donne. In

totale, quindi, circa 3 decessi ogni 1000 persone (299 morti ogni 100.000 abitanti, all'anno). Pertanto si può affermare che mediamente ogni giorno circa 500 persone muoiono in Italia a causa di un tumore.

I dati dell'Istituto nazionale di statistica (ISTAT) indicano per il 2009 (ultimo anno al momento disponibile) circa 175.000 i decessi attribuibili a tumore – tra gli oltre 588.000 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 (34%) che tra le donne (25% dei decessi).

Rango	Maschi	Femmine
1°	Polmone (27%)	Mammella (16%)
2°	Colon-retto (11%)	Colon-retto (12%)
3°	Prostata (8%)	Polmone (11%)
4°	Fegato (7%)	Pancreas (7%)
5°	Stomaco (7%)	Stomaco (6%)

**TABELLA 4.** Prime cinque cause di morte tumorali più frequenti e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool Airtum 2006-2008.

Nella tabella 4 sono indicati i tumori più importanti come causa di morte. Tra gli uomini, il carcinoma del polmone risulta la prima causa di morte oncologica in tutte le fasce di età (tabella 5), rappresentando il 15% dei decessi tra i giovani (0-49 anni), il 31% tra gli adulti (50-69 anni) e il 26% tra gli ultrasessantenni. Tra le donne, il tumore della mammella si colloca al primo posto in tutte

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 (26%)	Mammella (28%)	Mammella (21%)	Mammella (14%)
2°	Sistema nervoso centr. (11%)	Colon-retto (10%)	Colon-retto (11%)	Polmone (11%)	Polmone (14%)	Colon-retto (13%)
3°	Colon-retto (8%)	Fegato (8%)	Prostata (11%)	Colon-retto (7%)	Colon retto (10%)	Polmone (10%)
4°	Vie aerodigestive superiori (7%)	Pancreas (7%)	Stomaco (7%)	Sistema nervoso centrale (7%)	Pancreas (7%)	Pancreas (8%)
5°	Stomaco (6%)	Stomaco (6%)	Fegato (6%)	Leucemie (6%)	Ovaio (7%)	Stomaco (7%)

**TABELLA 5.** Primi cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. Pool Airtum 2006-2008.

le fasce di età: rappresenta il 28% dei decessi tra le giovani, il 21% tra le adulte e infine il 14% tra le donne in età superiore a 70 anni.

Come per l'incidenza, anche per la mortalità è possibile calcolare il rischio 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 6). Queste notevoli differenze fra i sessi sono dovute alla diversa frequenza fra uomini e donne di tumori a prognosi diversa. 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	78	460
Esofago	171	736
Stomaco	41	89
Colon-retto	26	45
Colon	34	59
Retto	105	195
Fegato	39	107
Colecisti e vie biliari	168	183
Pancreas	50	68
Polmone	10	43
Osso	817	1981
Cute (melanomi)	276	534
Tessuti molli	770	914
Mammella	2041	32
Utero	-	130
Ovaio	-	108
Prostata	34	-
Testicolo	5264	-
Rene, vie urinarie*	97	255
Vescica**	55	348
Sistema nervoso centrale	125	176
Tiroide	1099	897
Linfoma di Hodgkin	1053	1725
Linfomi non-Hodgkin	109	158
Mieloma	173	235
Leucemie	81	144
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	3	6

**TABELLA 6** 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 2006-2008.

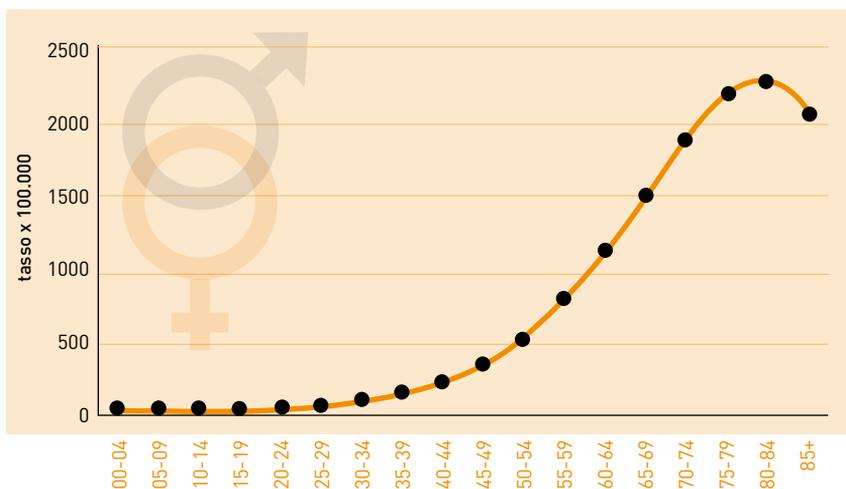
\*comprende rene, pelvi e uretere. \*\*comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

## Qual è l'effetto dell'invecchiamento della popolazione sulle diagnosi di tumore?

Per rispondere a questa domanda dobbiamo tener presente che i tumori sono una malattia prevalentemente dell'età adulta-avanzata. Nella figura 1 sono presentati i tassi di incidenza per tutti i tumori, specifici per fasce quinquennali d'età. Si nota come nelle prime decadi della vita la frequenza dei tumori sia 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 1-3 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. Nella fascia d'età infantile (0-14 anni) si trova una quota molto limitata del totale dei tumori (nel periodo 2006-2008 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 dovuto alla riduzione della mortalità. 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. Ad esempio, i nati nel 1988 avevano un'aspettativa di vita



**FIGURA 1.** AIRTUM 2006-2008. Tassi età-specifici (x 100.000). Tutti i tumori esclusi carcinomi della cute, maschi e femmine assieme.

Sede	2012	2020	2030
Vie aerodigestive superiori	9.500	11.200	12.500
Esofago	2.100	2.500	2.800
Stomaco	13.600	18.300	21.100
Colon-retto	51.500	57.100	65.600
Colon	36600	40600	46700
Retto	14900	16500	18900
Fegato	12.800	14.400	16.600
Colecisti e vie biliari	4.500	5.300	6.100
Pancreas	11.400	12.700	14.600
Polmone	38.500	45.200	52.200
Osso	600	700	700
Cute (melanomi)	9.800	9.200	9.900
Cute (non melanomi)	66.700	75.100	85.900
Mesotelioma	1.400	1.500	1.700
S. di Kaposi	700	800	1.000
Tessuti molli	1.900	2.100	2.300
Mammella	46.300	51.500	55.100
Utero cervice	2.200	2.500	2.600
Utero corpo	7.900	8.600	9.600
Ovaio	4.900	5.400	5.900
Prostata	36.300	43.800	51.700
Testicolo	2.100	1.600	1.600
Rene, vie urinarie*	11.800	13.100	14.800
-Parenchima renale	9.900	11.000	12.300
-Pelvi renale e vie urinarie	1.900	2.100	2.500
Vescica**	24.600	30.100	35.000
Sistema nervoso centrale	5.700	6.200	6.900
Tiroide	14.000	10.600	10.800
Linfoma di Hodgkin	2.100	2.100	2.100
Linfomi non-Hodgkin	12.700	13.900	15.400
Mieloma	5.200	5.700	6.600
Leucemie	7.700	9.100	10.300
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	364.500	402.600	455.500

**TABELLA 7.** Numero di nuovi casi tumorali, totale e per alcune delle principali sedi, stimati nel 2012 e, considerando l'incidenza costante nel tempo, nel 2020 e nel 2030. Popolazione italiana residente da previsioni ISTAT (ipotesi centrale – [www.demo.istat.it](http://www.demo.istat.it)).

\*comprende rene, pelvi e uretere.

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

di 73,2 anni se maschi e di 79,5 anni se femmine; quelli nati nel 1998 avevano invece un'aspettativa di 75,5 e di 81,6 anni rispettivamente. In dieci anni, dal 1988 al 1998, si sono guadagnati oltre 2 mesi di aspettativa di vita per ogni anno di calendario. Questo processo è tuttora in corso: infatti l'aspettativa di vita per i nati nel 2008 è di 78,8 e 84,1 anni rispettivamente nei due sessi, il che corrisponde a un incremento medio di oltre 2,5 mesi per ognuno degli anni del decennio (<http://demo.istat.it>).

Come effetto di ciò, la nostra popolazione si caratterizza per essere sempre più composta da anziani, soggetti a quelle patologie cronico-degenerative come i tumori che hanno il loro picco proprio nell'età adulta-avanzata.

Nella tabella 7 è indicato il numero di tumori stimato per il 2012, per il 2020 e 2030, assumendo che i tassi età-specifici siano costanti nel tempo. L'assunzione della stabilità dei tassi età-specifici ci permette di attribuire le differenze nel numero dei casi annuo esclusivamente all'invecchiamento della popolazione.

Si nota come per effetto dell'invecchiamento, anche se l'incidenza rimanesse quella attuale, il carico complessivo delle nuove diagnosi tumorali crescerebbe del 10% nel 2020 e del 13% nel 2030. In realtà i trend dei tumori (capitolo 3) si stanno modificando per le diverse sedi tumorali.

L'effetto dell'invecchiamento è particolarmente presente per quei tumori con picchi di incidenza nelle età più avanzate. Per altri tumori ad elevata frequenza anche in età giovanili, l'invecchiamento della popolazione avrebbe invece l'effetto di ridurre il numero dei casi, per contrazione della quota della popolazione a più alto rischio. È questo, ad esempio, il caso del tumore della tiroide per il quale nel 2020 si stima una riduzione di oltre il 20% nel numero delle diagnosi.

Nelle diverse età non cambia solo la frequenza totale dei tumori ma anche la loro tipologia. Nella tabella 8 sono presentati i cinque tumori più frequenti, per uomini e donne, nelle tre fasce d'età 0-49, 50-69, 70+ anni.

Tra i giovani (0-49 anni), i tumori sono un evento relativamente poco frequente: in questa fascia di età infatti vengono diagnosticati l'11% dei tumori. Tra i giovani uomini, le sedi tumorali più frequenti sono il testicolo (11% del totale dei tumori), il linfoma non-Hodgkin (9%), i melanomi (8%), il colon retto (8%) e la tiroide (7%). Tra le donne giovani, al primo posto si trovano, sempre escludendo i tumori epiteliali della cute, 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 40% del totale dei tumori e tra questi i più frequenti sono, tra gli uomini, il tumore della prostata (22%), del colon retto (15%), del polmone (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 (13%), 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 al 50% circa del totale dei tumori). La distribuzione dei prin-

cipali 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 (21%), seguita dal polmone (17%), dai tumori del colonretto (15%), della vescica (11%) e dello stomaco (6%); tra le donne è sempre la mammella il tumore più frequentemente diagnosticato (21%), seguito dal colonretto (17%), dal polmone (7%), dallo stomaco (6%) e dal pancreas (5%).

Rango	Maschi			Femmine		
	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+	anni 0-49	anni 50-69	anni 70+
1°	Testicolo (11%)	Prostata (22%)	Prostata (21%)	Mammella (41%)	Mammella (35%)	Mammella (21%)
2°	Linfoma non-Hodgkin (9%)	Colon-retto (15%)	Polmone (17%)	Tiroide (14%)	Colon-retto (13%)	Colon-retto (17%)
3°	Cute (melanomi) (8%)	Polmone (14%)	Colon-retto (15%)	Cute (melanomi) (7%)	Utero corpo (7%)	Polmone (7%)
4°	Colon-retto (8%)	Vescica* (10%)	Vescica* (11%)	Colon-retto (5%)	Polmone (6%)	Stomaco (6%)
5°	Tiroide (7%)	Vie aerodigestive superiori (5%)	Stomaco (6%)	Utero cervice (4%)	Tiroide (5%)	Pancreas (5%)

**TABELLA 8.** 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 2006-2008.

\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

## 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 9a-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 nel periodo 2000-2004 rispetto a quelli diagnosticati nei quinquenni 1990-94 e 1995-1999.



Sede	1990-94 <sup>1</sup>	1995-99 <sup>2</sup>	2000-04 <sup>3</sup>
Vie aerodigestive superiori	35	58	56
Esofago	8	12	11
Stomaco	26	29	28
Colon-retto	52	57	58
Colon	53	58	58
Retto	49	54	56
Fegato	7	11	15
Colecisti e vie biliari	12	15	14
Pancreas	4	5	5
Polmone	11	12	12
Osso	50	57	55
Cute (melanomi)	72	80	81
Mesotelioma	6	7	7
S. di Kaposi		70	85
Tessuti molli	61	62	61
Prostata	66	80	88
Testicolo	93	94	95
Rene, vie urinarie*	61	68	68
Vescica**	71	72	77
Sistema nervoso centrale	16	15	16
Tiroide	76	85	90
Linfoma di Hodgkin	78	82	82
Linfomi non-Hodgkin	52	59	61
Mieloma	34	43	43
Leucemie	34	46	45
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	39	47	52

**TABELLA 9A.** Uomini: sopravvivenza (%) relativa 5 anni dopo la diagnosi per alcune delle principali sedi tumorali e per periodo di incidenza 1990-1994, 1995-1999 e 2000-2004 (pool Airtum).

<sup>1</sup> Rosso S et al. *Sopravvivenza dei casi di tumore in Italia negli anni novanta: i dati dei registri tumori*. Epidemiol Prev 2001; 25(3): Suppl. 1

<sup>2</sup> Airtum Wg. *I tumori in Italia, rapporto 2007: Sopravvivenza*. Epidemiol Prev 2007; 31(1): Suppl. 1

<sup>3</sup> Airtum Wg. *I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza*. Epidemiol Prev 2011; 26(5-6): Suppl. 1

\*comprende rene, pelvi e uretere.

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

La sopravvivenza a 5 anni è aumentata rispetto a quella dei casi diagnosticati nei quinquenni precedenti sia per gli uomini (52% nel 2000-2004 contro il 47% del '95-99 e il 39% nel '90-94) sia per le donne (rispettivamente 61% vs 60%



Sede	1990-94 <sup>1</sup>	1995-99 <sup>2</sup>	2000-04 <sup>3</sup>
Vie aerodigestive superiori	50	58	56
Esofago	11	14	12
Stomaco	29	32	31
Colon-retto	52	58	57
Colon	53	58	58
Retto	50	56	56
Fegato	8	10	12
Colecisti e vie biliari	11	11	12
Pancreas	5	6	6
Polmone	11	15	16
Osso	58	57	55
Cute (melanomi)	83	87	88
Mesotelioma	7	10	7
S. di Kaposi		70	85
Tessuti molli	57	63	61
Mammella	81	85	87
Utero cervice	64	66	67
Utero corpo	78	79	78
Ovaio	38	41	41
Rene, vie urinarie*	60	68	68
Vescica**	69	69	72
Sistema nervoso centrale	15	14	18
Tiroide	87	93	95
Linfoma di Hodgkin	80	84	85
Linfomi non-Hodgkin	56	60	60
Mieloma	37	41	41
Leucemie	33	43	42
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	56	60	61

**TABELLA 9B.** Donne: sopravvivenza (%) relativa 5 anni dopo la diagnosi per alcune delle principali sedi tumorali e per periodo di incidenza 1990-1994, 1995-1999 e 2000-2004 (pool Airtum).

<sup>1</sup> Rosso S et al. *Sopravvivenza dei casi di tumore in Italia negli anni novanta: i dati dei registri tumori*. Epidemiol Prev 2001; 25(3): Suppl. 1

<sup>2</sup> Airtum Wg. *I tumori in Italia, rapporto 2007: Sopravvivenza*. Epidemiol Prev 2007; 31(1): Suppl. 1

<sup>3</sup> Airtum Wg. *I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza*. Epidemiol Prev 2011; 26(5-6): Suppl. 1

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

vs 56%). Su questo risultato positivo complessivo ha influito il miglioramento della sopravvivenza per alcune delle sedi tumorali più frequenti: colon-retto (attualmente 58% per gli uomini e 57% per le donne), mammella femminile (87%), prostata (88%). Per alcuni tumori a cattiva prognosi, la sopravvivenza non è migliorata negli anni recenti: è il caso ad esempio del tumore del polmone (12% per gli uomini e 16% per le donne), del pancreas (5% e 6%) e della colecisti (14% e 12%).

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, ma è ipotizzabile in parte anche per il melanoma (81% uomini, 88% donne) e per la tiroide (90% e 95%). Lo sviluppo delle tecniche di imaging ha presumibilmente contribuito all'anticipazione diagnostica anche di una quota di casi di tumore cerebrale (16% e 18% di sopravvivenza a cinque anni nei due sessi).

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

Nel caso dei tumori, una quota rilevante di decessi avviene in prossimità della diagnosi e riguarda quei soggetti nei quali la malattia è stata identificata in una forma già avanzata o nei quali ha una progressione particolarmente rapida e infausta. Questo determina un cambiamento nella composizione della popolazione dei pazienti con una graduale perdita dei pazienti a prognosi peggiore e una selezione di quelli 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 10 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, che non ha avuto una neoplasia. Per il tumore della mammella femminile, nonostante sia un tumore complessivamente a buona prognosi, è pre-

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 10.** Probabilità di sopravvivere 5 anni dal momento della diagnosi, dopo un anno e dopo 5 anni. 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.

sente una quota di extra-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 anni ancora precedenti). La prevalenza è condizionata sia dalla frequenza con cui ci si ammala, 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 recentemente dedicato una specifica pubblicazione ai dati di prevalenza in Italia<sup>1</sup>.

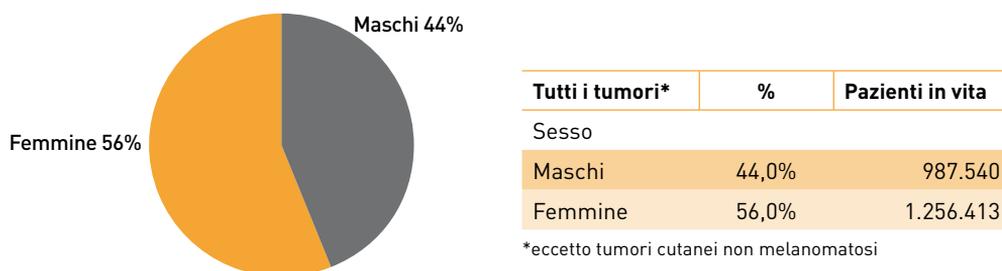
### Quanti sono gli italiani che convivono con la diagnosi di tumore?

---

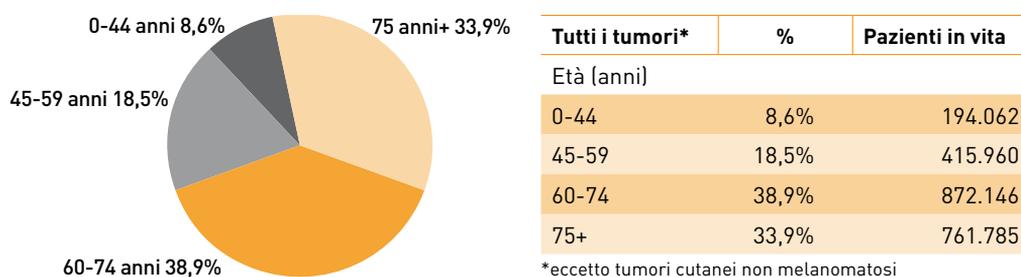
In Italia vi sono circa 2.250.000 persone (che rappresentano oltre il 4% della popolazione residente), che vivono avendo avuto una precedente diagnosi di tumore. Di tali soggetti, quasi 1.000.000 sono di sesso maschile (44%) e circa 1.250.000 sono di sesso femminile (56%, figura 2).

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 sog-

<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.



**FIGURA 2.** Soggetti italiani con precedente diagnosi di tumore, divisi per sesso: dati numerici e percentuali.



**FIGURA 3.** Soggetti italiani con precedente diagnosi di tumore, divisi per fascia di età: dati numerici e percentuali.

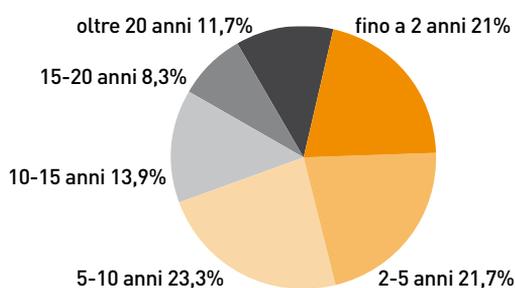
getti un'età compresa tra 60 e 74 anni e infine il 34% (oltre 750.000 soggetti) un'età superiore a 75 anni (figura 3). In quest'ultima fascia di età, la proporzione di soggetti con diagnosi di tumore è particolarmente elevata (il 19% degli uomini e il 13% delle donne oltre i 75 anni ha avuto un tumore).

Un'informazione particolarmente importante è la distribuzione del numero dei soggetti con tumore rispetto al tempo trascorso da tale diagnosi (figura 4). 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 la diagnosi. Si concentrerà successivamente sul follow-up clinico e strumentale, e nuovamente su 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.

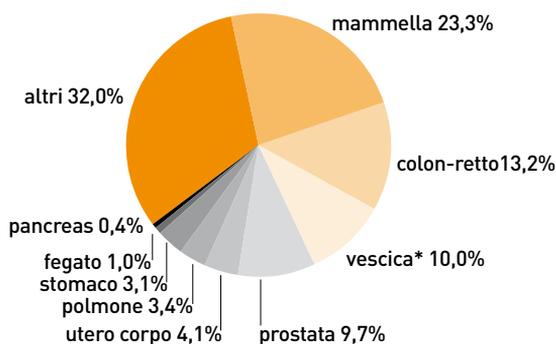
Nella figura 5 è riportata la classifica dei tumori più frequenti fra i prevalen-



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

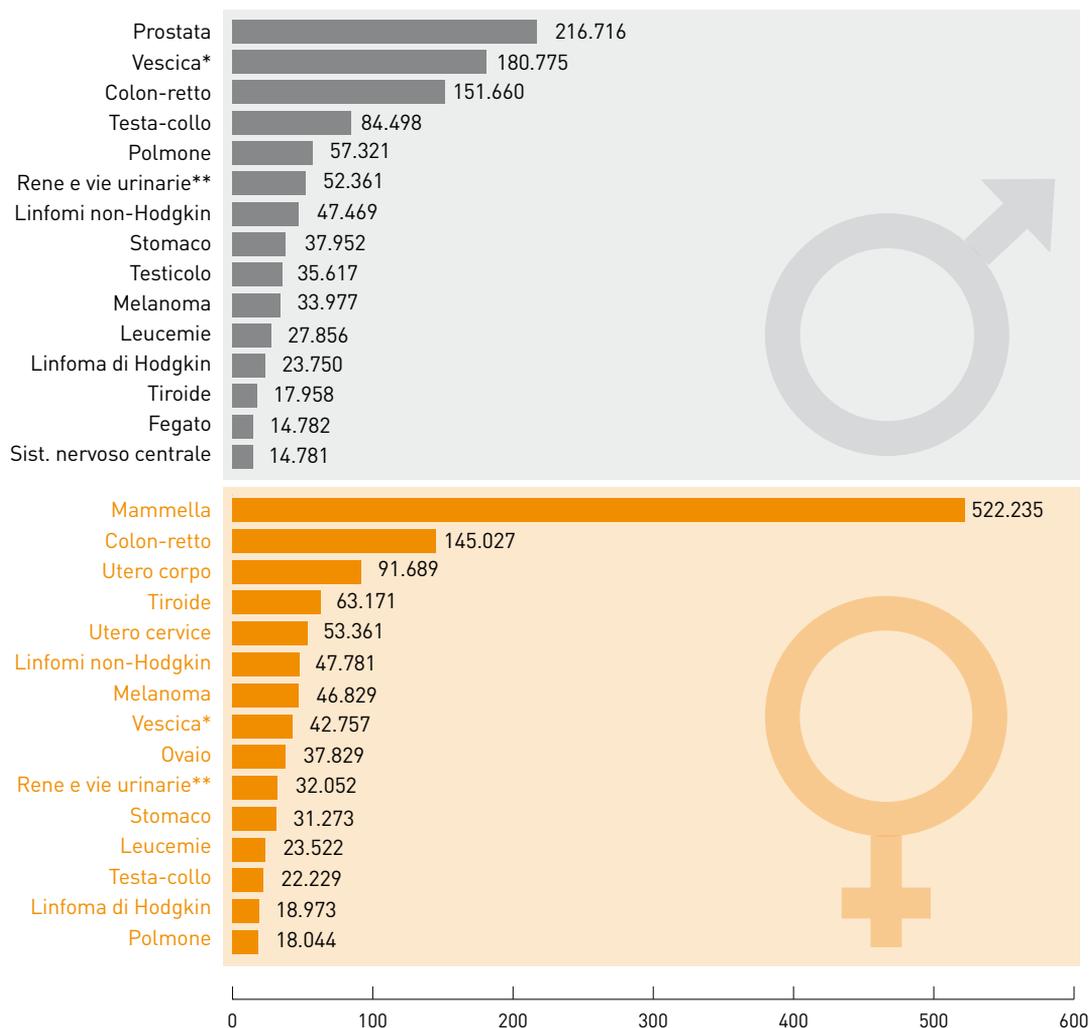
**FIGURA 4.** Soggetti italiani con precedente diagnosi di tumore, divisi per tempo trascorso dalla diagnosi: dati numerici e percentuali.



\*\*eccetto tumori cutanei non melanomatosi

**FIGURA 5.** Soggetti italiani con precedente diagnosi di tumore, divisi per sede di neoplasia (in ordine decrescente): dati numerici e percentuali.

\*comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.



**FIGURA 6.** 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.

ti: al primo posto il tumore della mammella, seguito dal tumore del colon-retto e della vescica.

Nella figura 6, 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 (come 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 11). È invece più che raddoppiata la proporzione tra i casi prevalenti dei pazienti con tumore della prostata (dal 4% negli anni '90 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.

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 11.** Confronto tra il 1992 e il 2006 tra le sedi e i tipi di tumore più frequenti in maschi e femmine.

\* comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

\*\* comprende rene, pelvi e uretere.

(Cfr. 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).

# 3 Gli andamenti temporali

## Gli andamenti temporali di incidenza e mortalità

L'esame degli andamenti temporali dei tumori, sia in termini di nuovi casi che di decessi, rappresenta uno dei principali strumenti per valutare l'efficacia a livello di popolazione dell'introduzione e della diffusione di interventi preventivi, di innovazioni terapeutiche, così come di cambiamenti nelle abitudini di vita e nelle esposizioni ambientali.

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 AIRTUM<sup>®</sup> del periodo 1998-2005.

Dall'esame dei dati disponibili, emerge una riduzione della mortalità statisticamente significativa per la totalità dei tumori globalmente intesi, in entrambi i sessi (tabella 12). In particolare, il calo di mortalità durante il periodo osservato è del 12% nel sesso maschile e del 6% nel sesso femminile.

La riduzione della mortalità può essere imputata all'effetto di una riduzione del numero di persone che si ammalano, oppure all'introduzione di più efficaci misure terapeutiche (con miglioramento della sopravvivenza).

Da ascrivere al primo punto i casi di tumore 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 la mammella femminile e la prostata, la riduzione di mortalità nel tempo 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 melanoma tra gli uomini) è da correlarsi all'aumento del numero di soggetti che si ammalano in assenza di un miglioramento di terapie disponibili.

Per quanto riguarda l'incidenza, i tumori della sfera femminile, complessivamente considerati, mostrano un andamento stabile, mentre per i tumori dei maschi complessivamente considerati l'andamento è in crescita.

La riduzione dell'incidenza può essere imputabile alla riduzione dell'esposizione ai fattori di rischio correlati al tumore, come ad esempio l'abitudine al fumo fra

gli uomini, oppure alla diffusione di programmi atti a intercettare e a curare le malattie in forme preinvasive come accade nel tumore della cervice uterina.

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 ad un'anticipazione della diagnosi grazie ai programmi di screening organizzato (mammella, cervice uterina e colon-retto) o alle campagne di prevenzione secondaria (prostata, tiroide, melanoma).

Sede tumorale	INCIDENZA		MORTALITÀ	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori	▼	↔	▼	↔
Esofago	▼	↔	▼	↔
Stomaco	▼	▼	[▼] ↔	▼
Colon	▲	↔	↔	▼
Retto	↔	↔	▼	▼
Fegato	↔	↔	▼	▼
Vie biliari	↔	▼	↔	↔
Pancreas	▲	▲	[↔] ▲	▲
Polmone	▼	▲	▼	▲
Osso	↔	↔	↔	▼
Melanoma	▲	▲	▲	↔
Mesotelioma	↔	↔		
Sarcoma di Kaposi	▼	▼		
Tessuti molli	▲	↔	↔	↔
Mammella femminile		↔		▼
Cervice uterina		▼		↔
Corpo dell'utero		↔		↔
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	▲	↔	▼	▼

**TABELLA 12.**

AIRTUM: trend tumorali 1998-2005 di incidenza e mortalità (da Airtum WG 2009)

▼ riduzione statisticamente significativa;

▲ aumento statisticamente significativo;

↔ trend stabile

Due simboli indicano due andamenti diversi nel periodo analizzato.

\* comprende rene, pelvi e uretere.

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

## TUMORE DELLO STOMACO

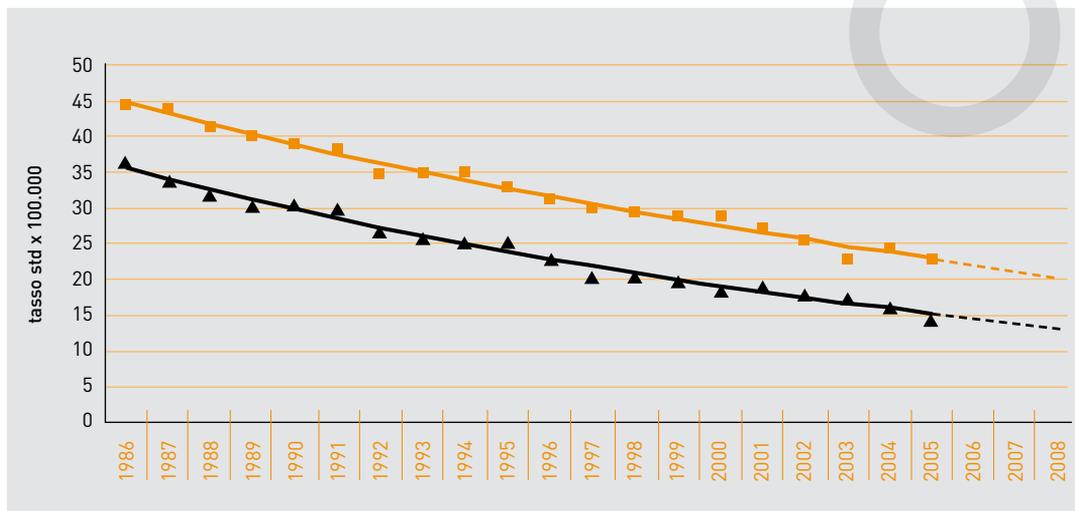


FIGURA 7A. Tumore dello stomaco, maschi.

■ I-APC: 1986-2008: -3,4\* (-3,6; -3,2)

▲ M-APC: 1986-2008: -4,4\* (-4,6; -4,1)

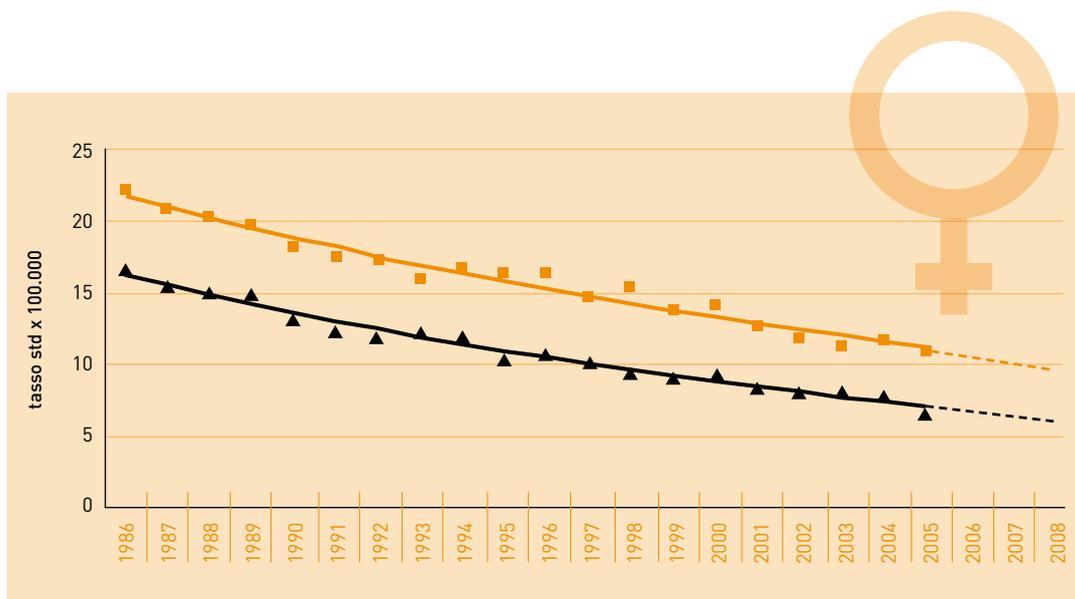
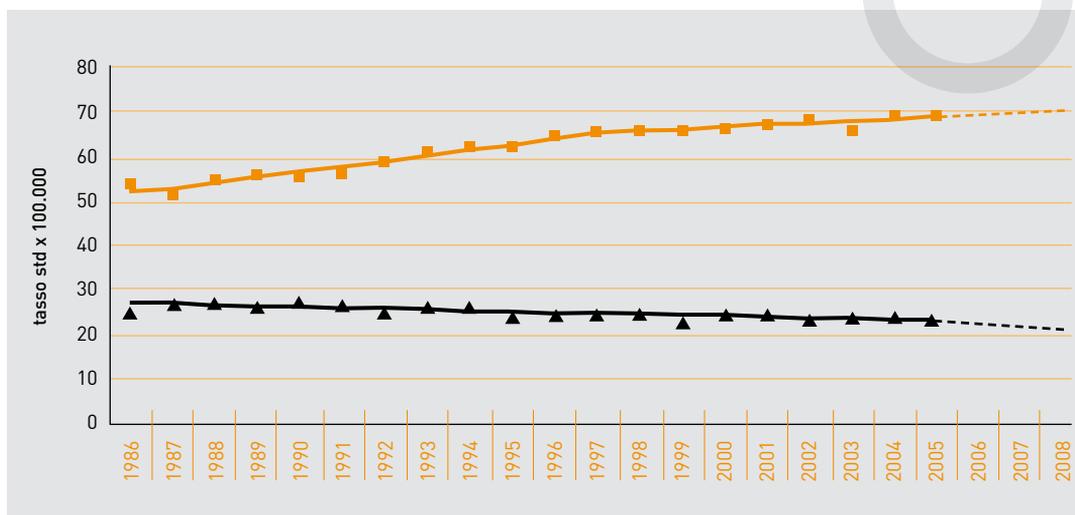


FIGURA 7B. Tumore dello stomaco, femmine.

■ I-APC: 1986-2008: -3,4\* (-3,7; -3,1)

▲ M-APC: 1986-2008: -4,3\* (-4,6; -4)

## TUMORE DEL COLON-RETTO



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

■ I-APC: 1986-1997: 2,1\* (1,7; 2,5) 1997-2008: 0,7\* (0,2; 1,2)

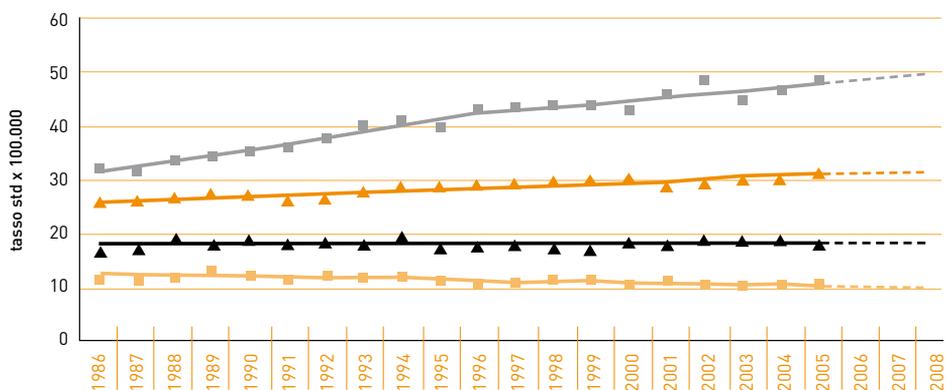
▲ M-APC: 1986-2008: -0,8\* (-1; -0,6)



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

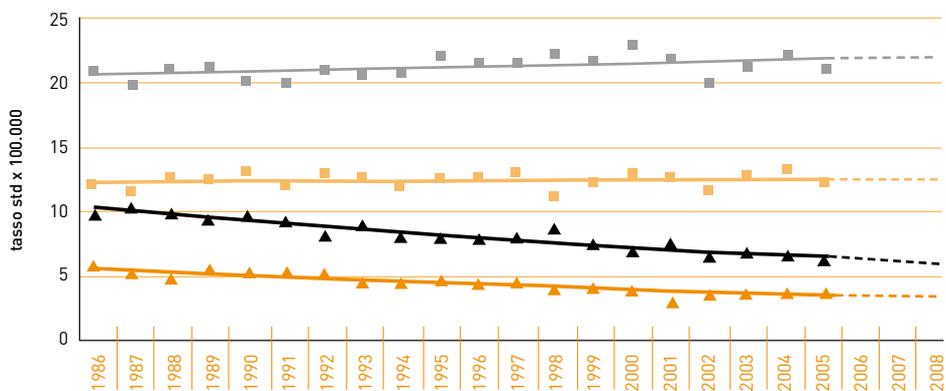
■ I-APC: 1986-2008: 0,7\* (0,5; 0,8)

▲ M-APC: 1986-1989: 1,9 (-2,5; 6,6) 1989-2008: -1,5\* (-1,8; -1,2)



**FIGURA 9A.** Tumore del colon, maschi e femmine.

- Incidenza maschi APC: 1986-1996: 3,0\* (2,2; 3,8) 1996-2008: 1,3\* (0,6; 2,0)
- ▲ Mortalità maschi APC: 1986-2008: 0,0 (-0,3; 0,2)
- Incidenza femmine APC: 1986-2008: 0,9\* (0,7; 1,1)
- ▲ Mortalità femmine APC: 1986-2008: -0,8\* (-1,2; -0,5)



**FIGURA 9B.** Tumore del retto, maschi e femmine.

- Incidenza maschi APC: 1986-2008: 0,9\* (0,7; 1,1)
- ▲ Mortalità maschi APC: 1986-2005: -2,4\* (-2,8; -2,0)
- Incidenza femmine APC: 1986-2008: 0,1 (-0,3; 0,5)
- ▲ Mortalità femmine APC: 1986-2008: -2,4\* (-3,0; -1,8)

## TUMORE DEL FEGATO

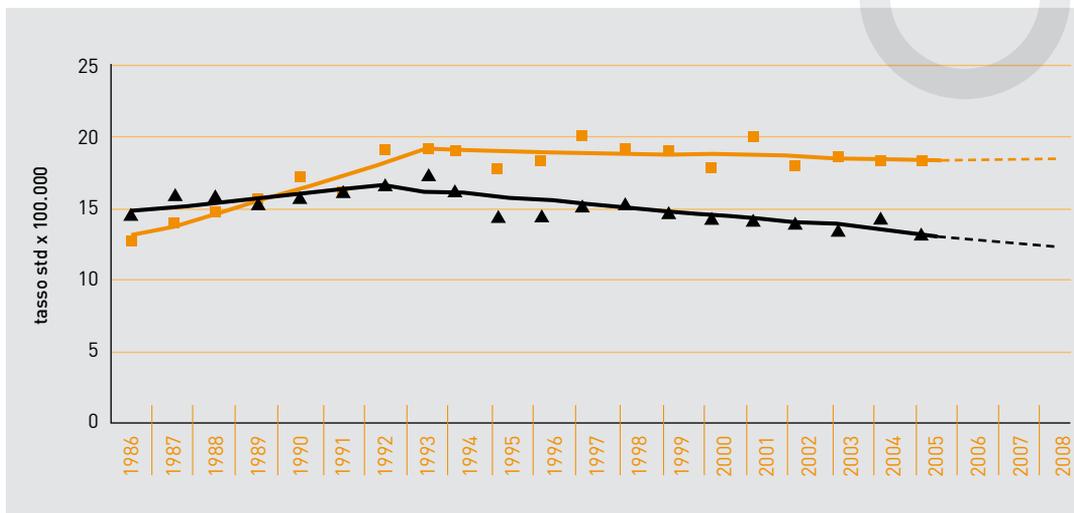


FIGURA 10A. Tumore del fegato, maschi.

■ I-APC: 1986-1993: 5,6\* (3,4; 7,8) 1993-2008: -0,3 (-1; 0,4)

▲ M-APC: 1986-1992: 1,9 (-0,5; 4,4) 1992-2008: -1,6\* (-2,3; -1)

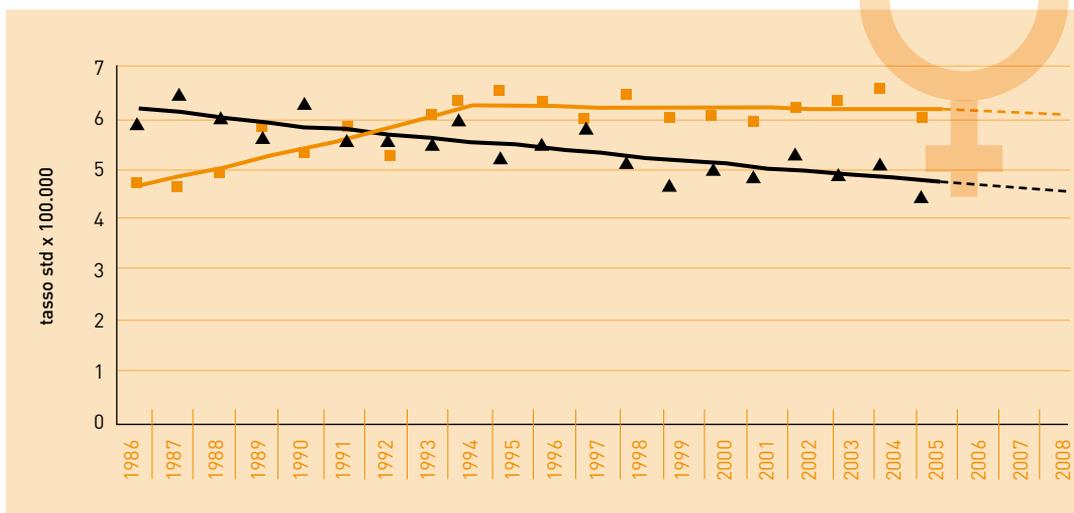


FIGURA 10B. Tumore del fegato, femmine.

■ I-APC: 1986-1994: 3,5\* (1,7; 5,3) 1994-2008: -0,1 (-0,9; 0,8)

▲ M-APC: 1986-2008: -1,3\* (-1,8; -0,9)

## TUMORE DEL PANCREAS

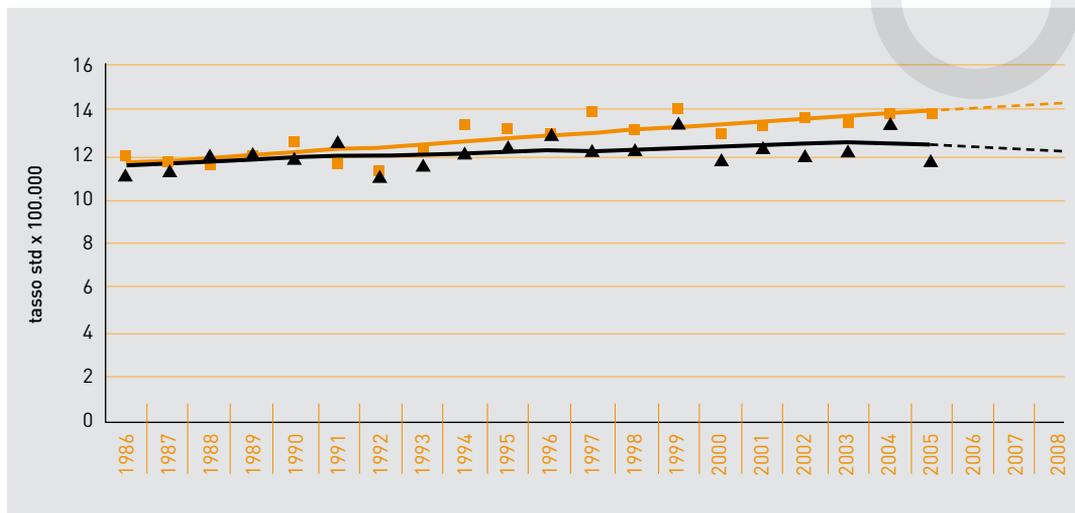


FIGURA 11A. Tumore del pancreas, maschi.

■ I-APC: 1986-2008: 1\* (0,6; -1,3)

▲ M-APC: 1986-2008: 0,4\* (0; 0,8)

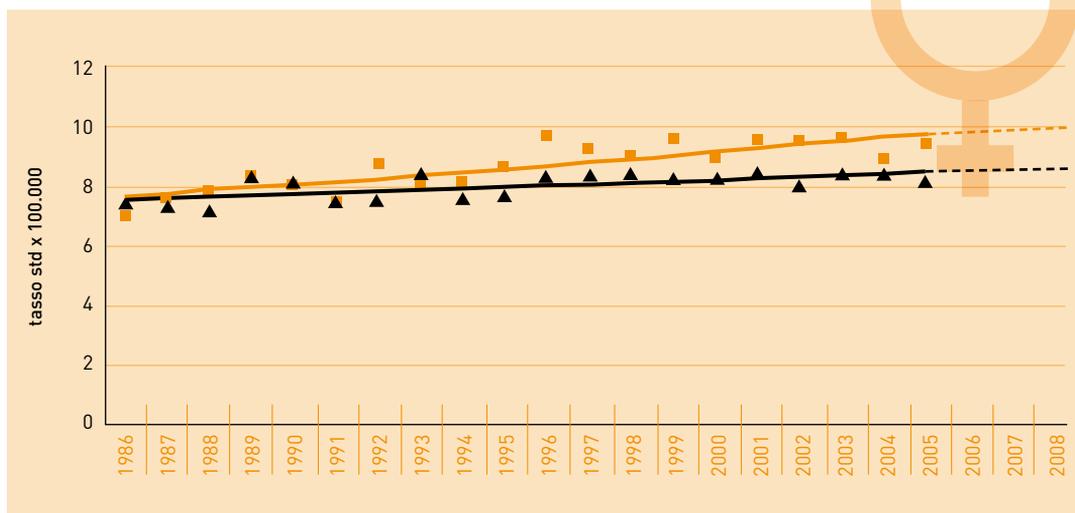


FIGURA 11B. Tumore del pancreas, femmine.

■ I-APC: 1986-2008: 1,3\* (0,9; 1,7)

▲ M-APC: 1986-2008: 0,6\* (0,2; 0,9)

## TUMORE DEL POLMONE

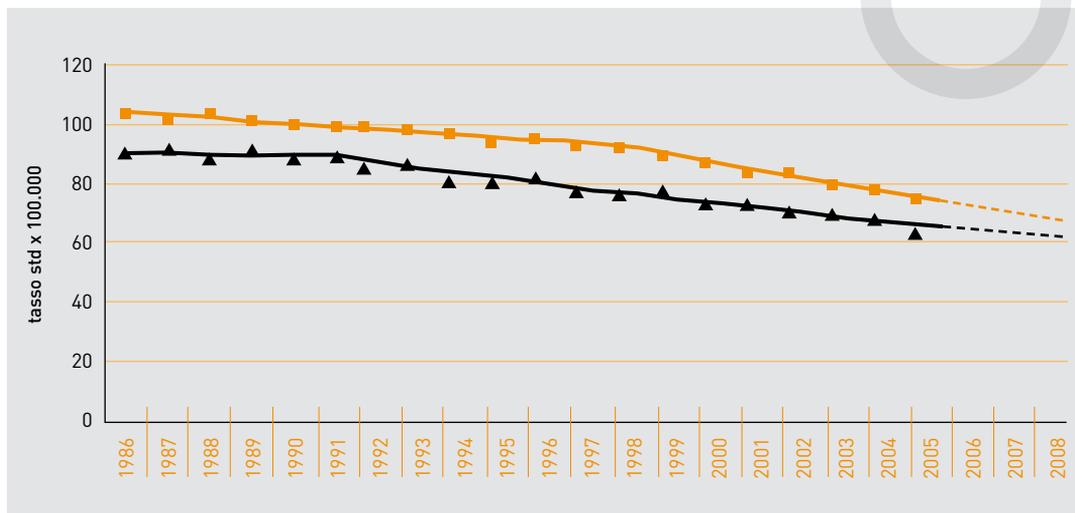


FIGURA 12A. Tumore del polmone, maschi.

■ I-APC: 1986-1998:  $-1^*$  (-1,2; -0,8) 1998-2008:  $-2,9^*$  (-3,3; -2,5)

▲ M-APC: 1986-1991:  $-0,3$  (-1,9; 1,2) 1991-2008:  $-2,2^*$  (-2,5; -1,9)

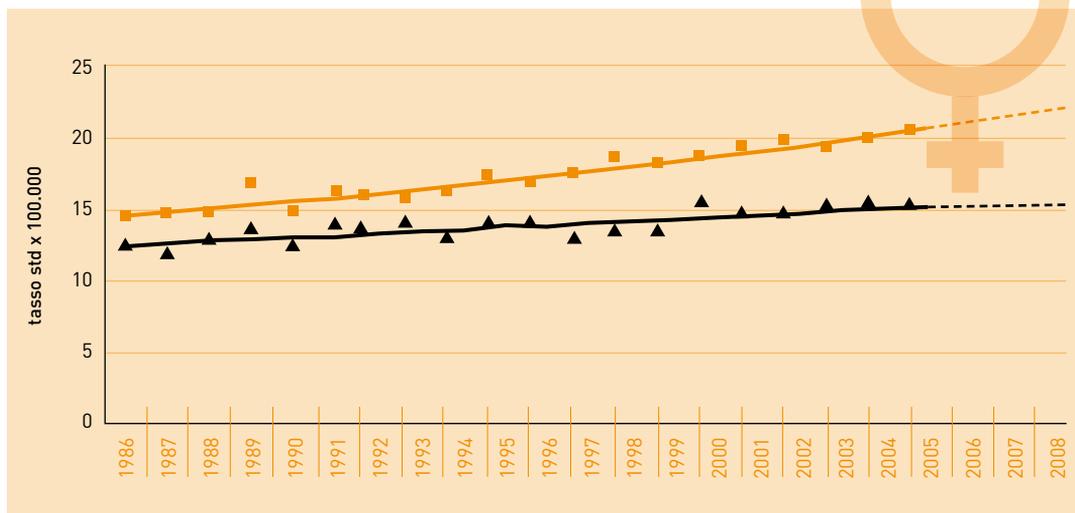


FIGURA 12B. Tumore del polmone, femmine.

■ I-APC: 1986-2008:  $1,8^*$  (1,6; 2,1)

▲ M-APC: 1986-2008:  $1^*$  (0,7; 1,4)

## CUTE (MELANOMI)

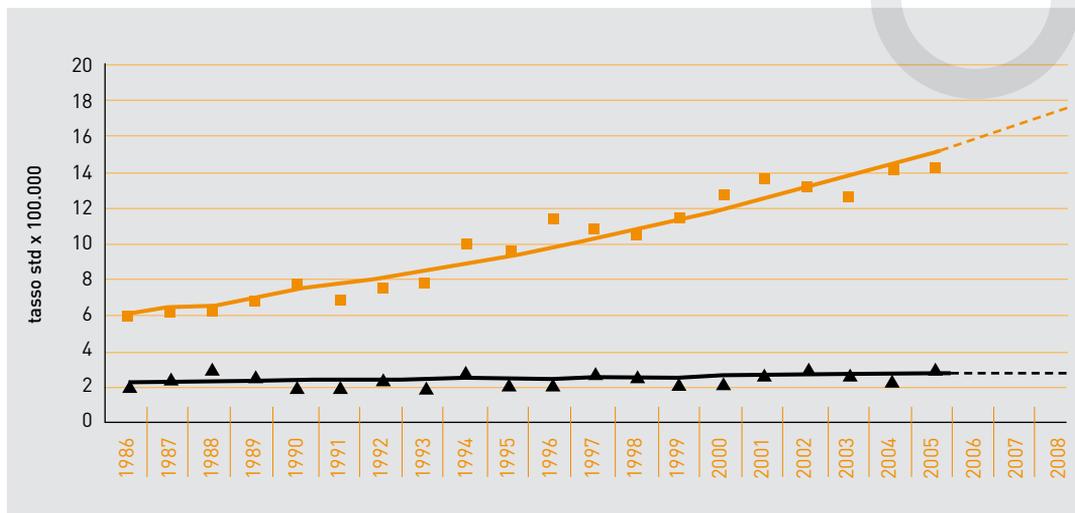


FIGURA 13A. Cute (melanomi), maschi.

■ I-APC: 1986-2008: 4,9\* (4,3; 5,6)    ▲ M-APC: 1986-2008: 1,0\* (0,2; -1,8)

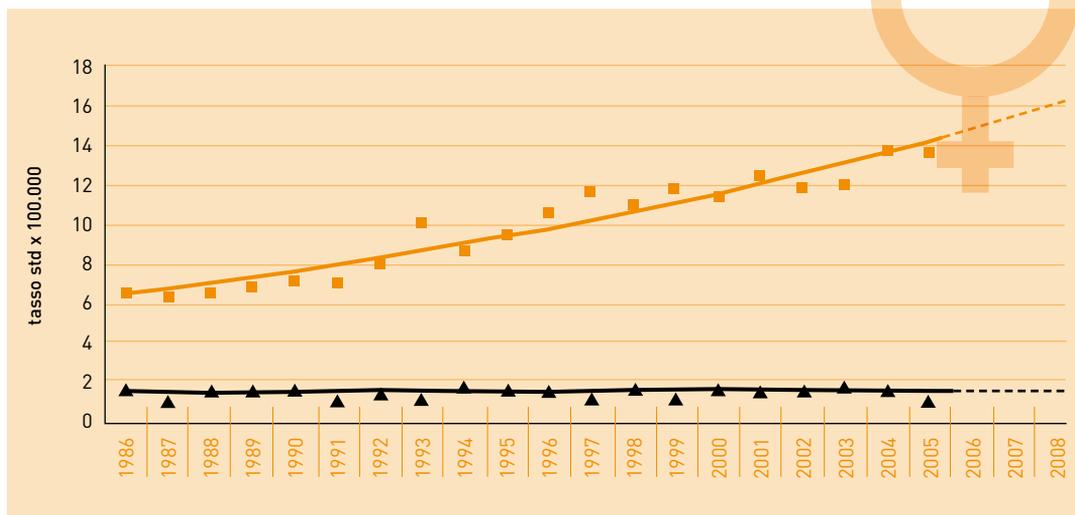
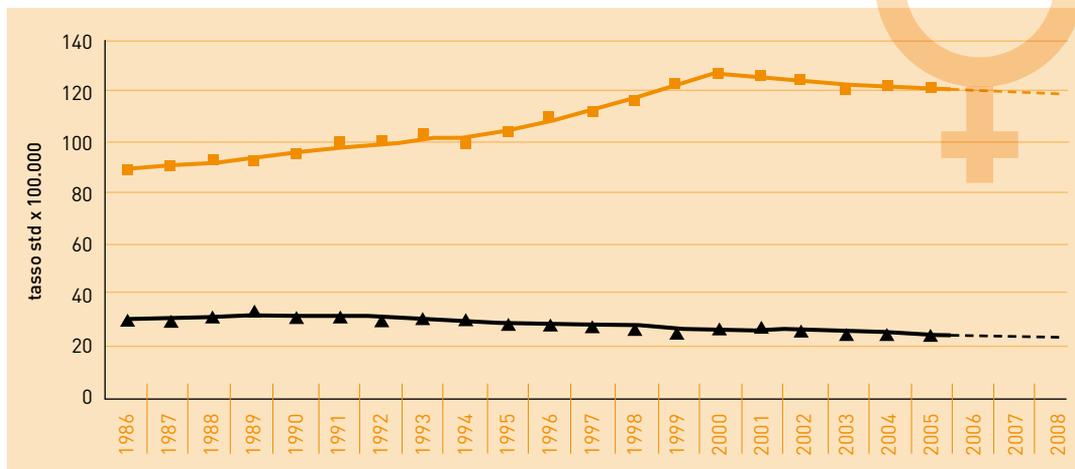


FIGURA 13B. Cute (melanomi), femmine.

■ I-APC: 1986-2008: 4,2\* (3,6; 4,9)    ▲ M-APC: 1986-2008: 0,3 (-1,0; 1,5)

## TUMORE DELLA MAMMELLA FEMMINILE



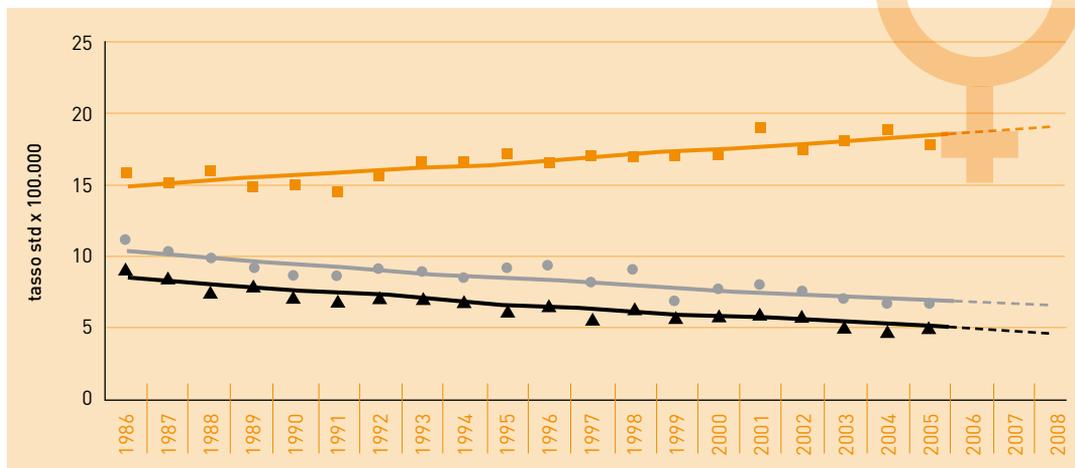
**FIGURA 14.** Tumore della mammella femminile.

■ I-APC: 1986-1995: 1,7\* (1,1; 2,3) 1995-2000: 3,9\* (2,3; 5,6) 2000-2008: -1,0 (-2,1; 0,1)

▲ M-APC: 1986-1989: 2,4 (-1,4; 6,3) 1989-2005: -1,7\* (-2,0; -1,5)

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1986-2008. Tassi standardizzati pop. europea (modificato da Airtum WG 2009). APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua).

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



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

■ I (corpo) APC: 1986-2008: 1,1\* (0,8; 1,5)

● I (cervice) APC: 1986-2008: -2,1\* (-2,6; -1,5)

▲ M (utero totale) APC: 1986-2008: -2,7\* (-3,1; -2,3)

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità (utero totale) 1986-2008. Tassi standardizzati pop. europea (modificato da Airtum WG 2009). APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua).

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

## TUMORE DELL'OVAIO

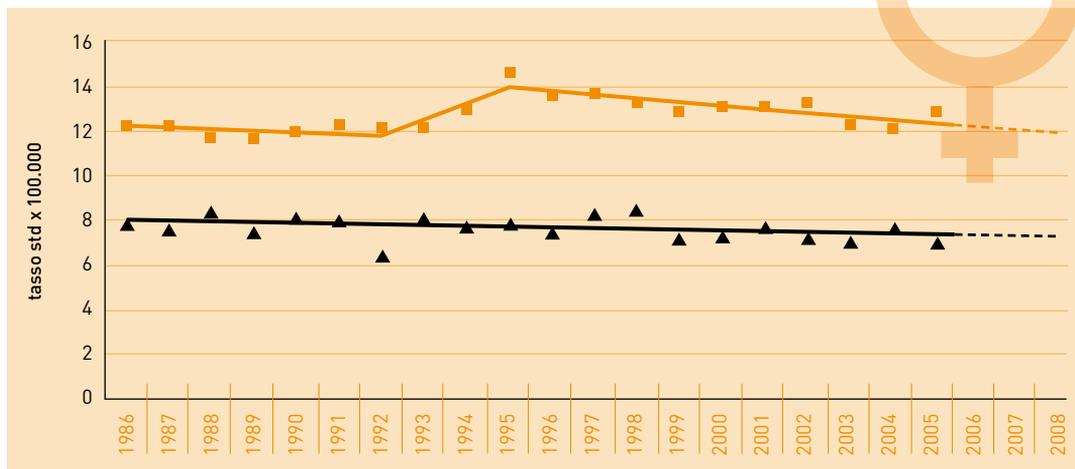


FIGURA 16. Tumore dell'ovaio

■ I-APC: 1986-1992: -0,3 (-1,8; 1,1) 1992-1995: 5,6 (-2,2; 14) 1995-2008: -1,2 (-1,8; -0,6)

▲ M-APC: 1986-2008: -0,4 (-0,9; 0,1)

## TUMORE DELLA PROSTATA

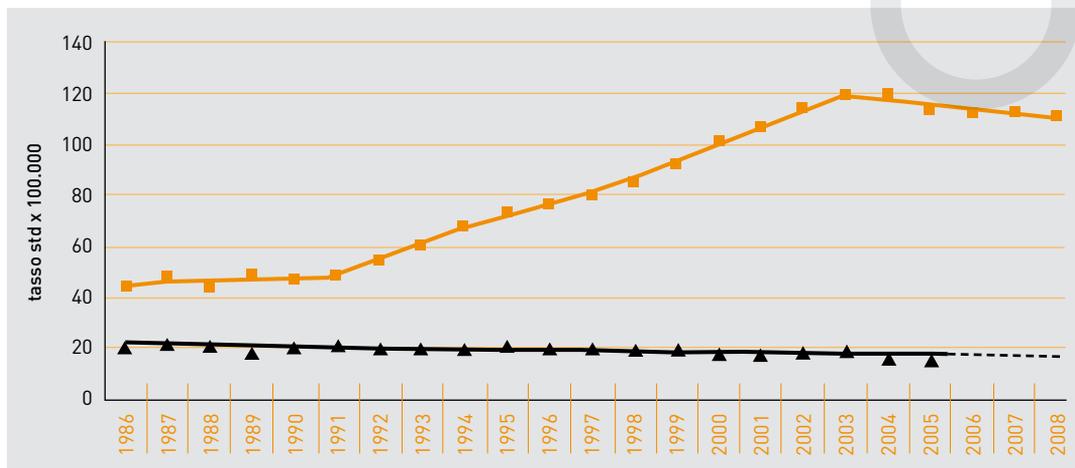


FIGURA 17. Tumore della prostata.

■ I-APC: 1986-1991: 1,6 (-1,6; 4,8) 1991-1994: 11,4\* (0,1; 24,0) 1994-2003: 6,6\* (5,7; 7,6) 2003-2005: -1,7\* (-3,2; -0,2)

▲ M-APC: 1986-2008: -1,0\* (-1,4; -0,6)

## TUMORE DEL RENE E DELLE VIE URINARIE\*

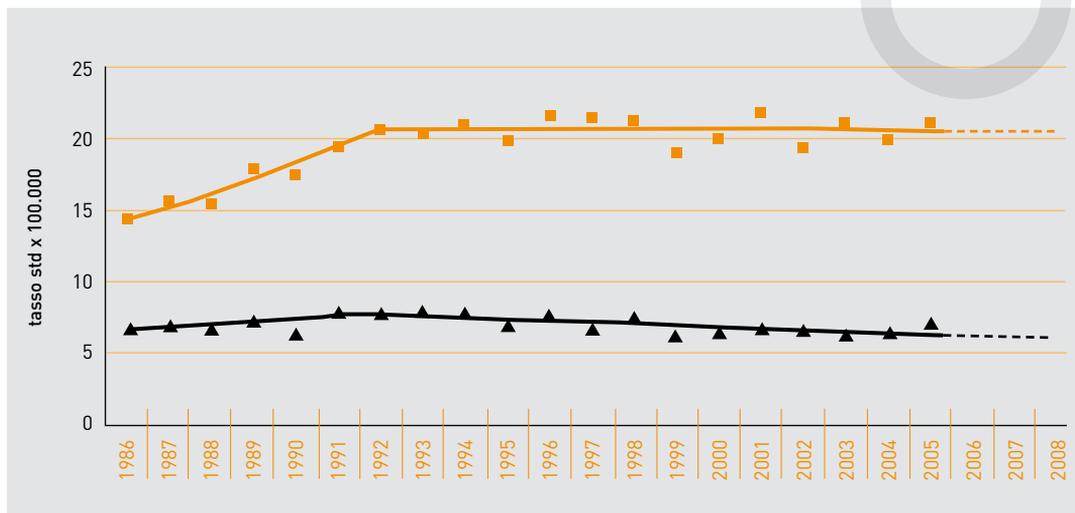


FIGURA 18A. Tumore del rene e delle vie urinarie\*, maschi.

■ I-APC: 1986-1992: 6,2\* (3,5; 9,1), 1992-2008: 0,0 (-0,7; 0,6)

▲ M-APC: 1986-1992: 2,6 (-0,9; 6,2), 1992-2008: -1,4\* (-2,3; -0,5)

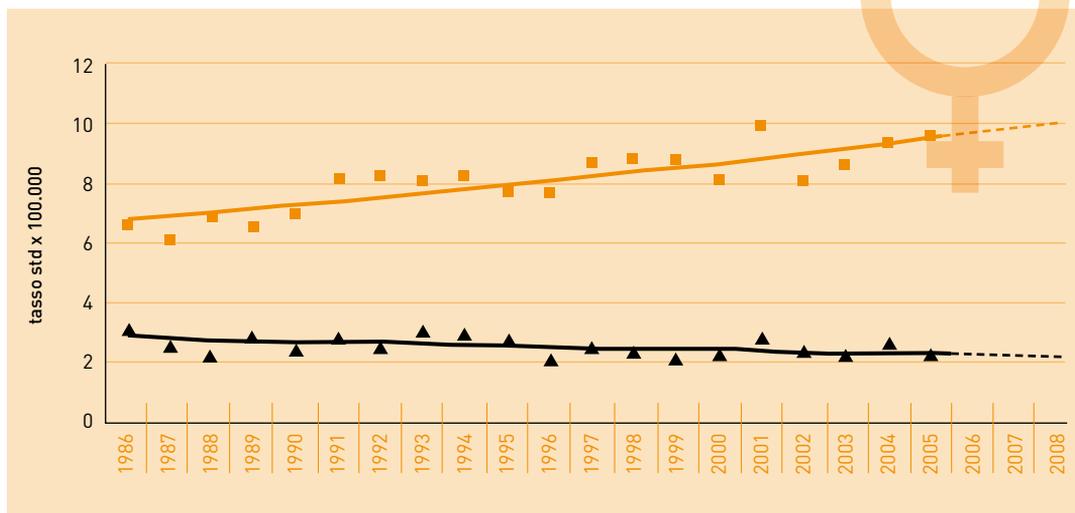


FIGURA 18B. Tumore del rene e delle vie urinarie\*, femmine.

■ I-APC: 1986-2008: 1,8\* (1,2; 2,4)

▲ M-APC: 1986-2008: -1,1\* (-2,0; -0,2)

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 1986-2008. Tassi standardizzati pop. europea (modificato da Airtum WG 2009). APC = Annual Percent Change (Variazione percentuale media annua).

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

## TUMORE DELLA VESCICA

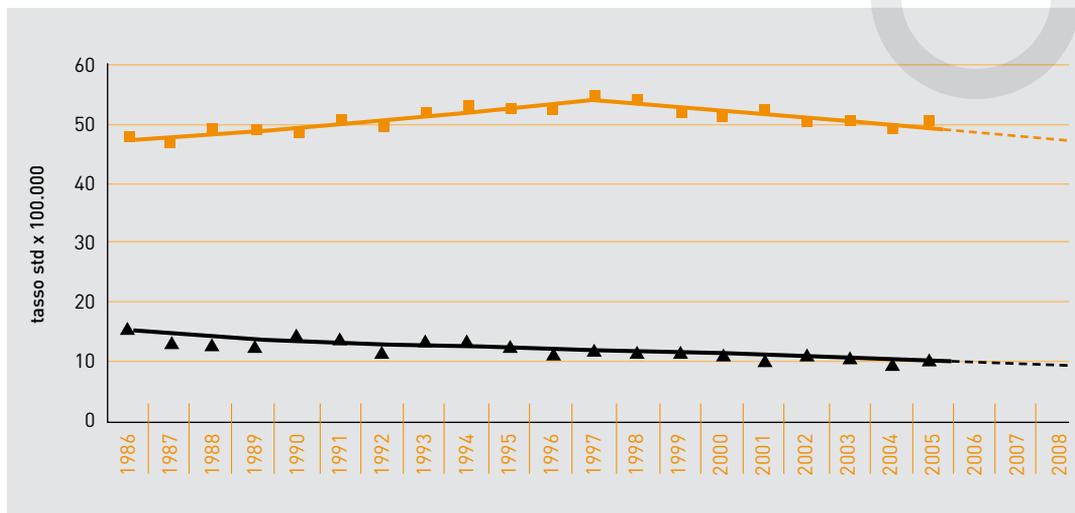


FIGURA 19A. Tumore della vescica, maschi.

■ I-APC: 1986-1997: 1,2\* (0,8; 1,6), 1997-2008: -1,2\* (-1,7; -0,6)

▲ M-APC: 1986-2008: -2,0\* (-2,4; -1,7)

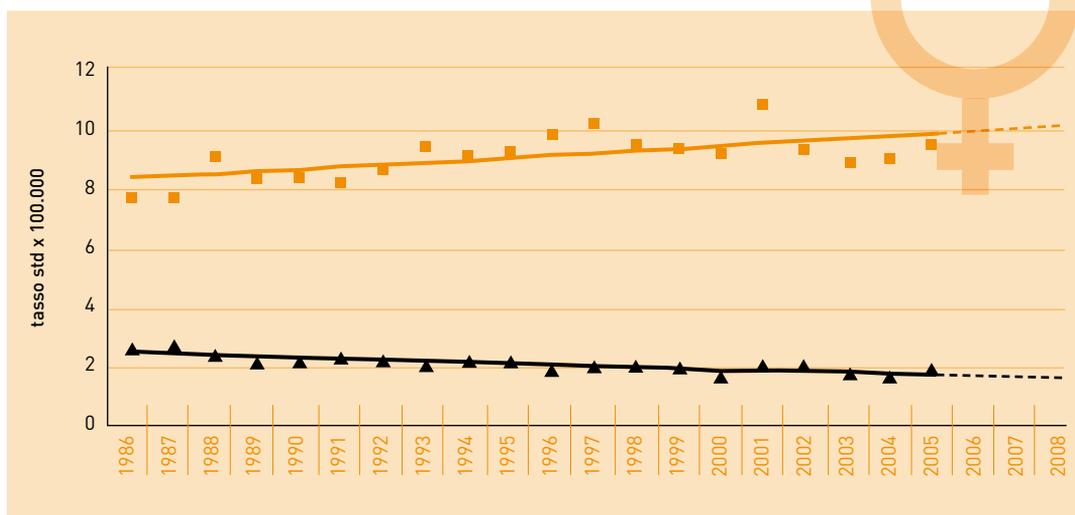


FIGURA 19B. Tumore della vescica, femmine.

■ I-APC: 1986-2005: 0,8\* (0,3; 1,4)

▲ M-APC: 1986-2005: -1,8\* (-2,3; -1,2)

## TUMORE DELLA TIROIDE

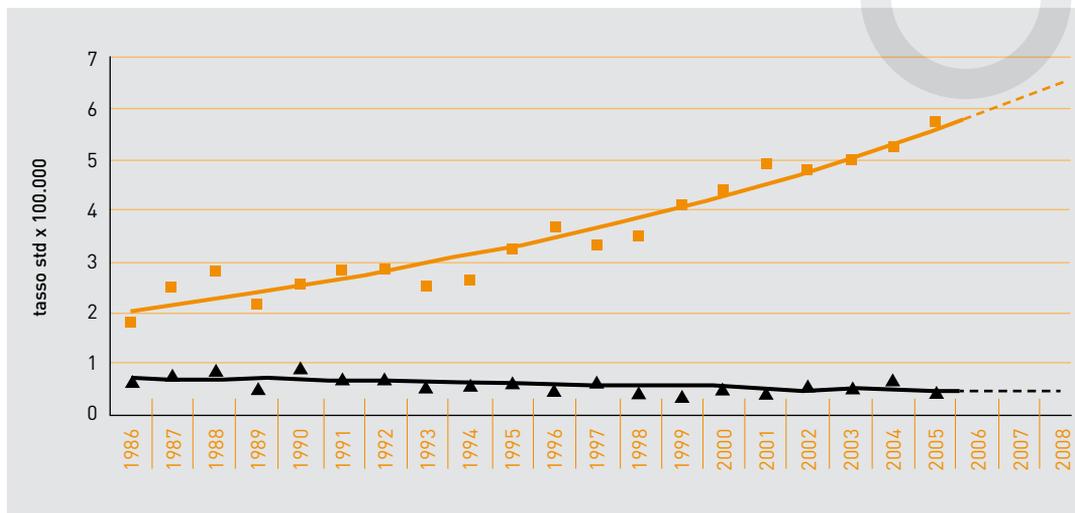


FIGURA 20A. Tumore della tiroide, maschi.

■ I-APC: 1986-2008: 5,4\* (4,6; 6,2)

▲ M-APC: 1986-2008: -2,2\* (-3,4; -0,9)

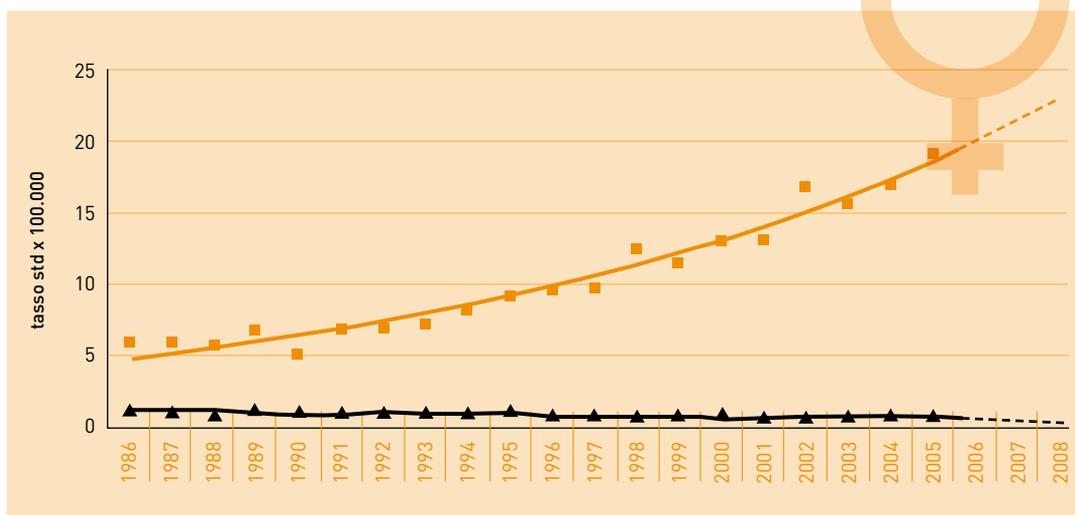
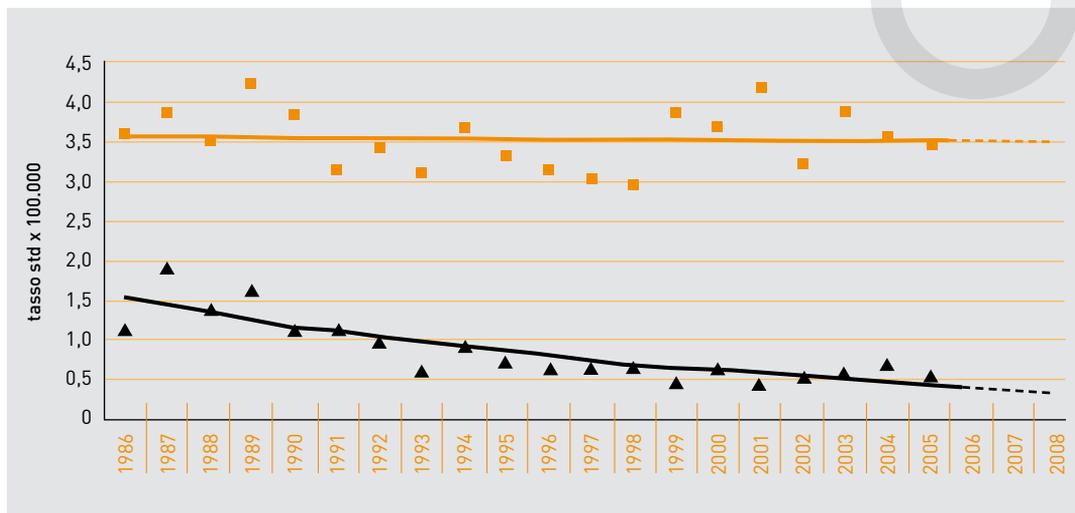


FIGURA 20B. Tumore della tiroide, femmine.

■ I-APC: 1986-2008: 7,3\* (6,5; 8)

▲ M-APC: 1986-2008: -3,8\* (-5; -2,5)

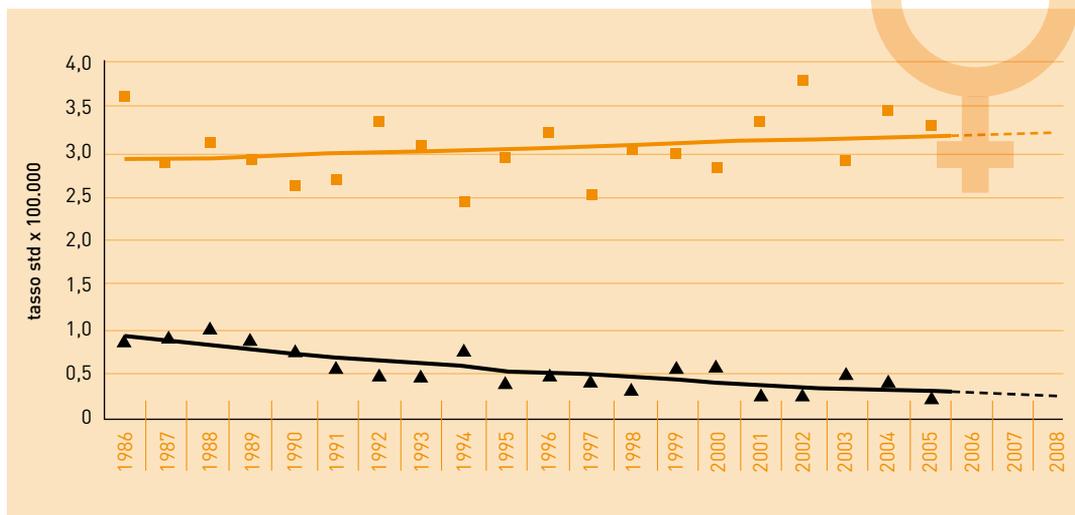
## LINFOMA DI HODGKIN



**FIGURA 21A.** Linfoma di Hodgkin, maschi.

■ I-APC: 1986-2008: -0,1 (-1,0; 0,8)

▲ M-APC: 1986-2008: -6,3\* (-7,9; -4,6)



**FIGURA 21B.** Linfoma di Hodgkin, femmine.

■ I-APC: 1986-2005: 0,5 (-0,4; 1,4)

▲ M-APC: 1986-2008: -5,5\* (-7,1; -3,8)

## LINFOMA NON-HODGKIN

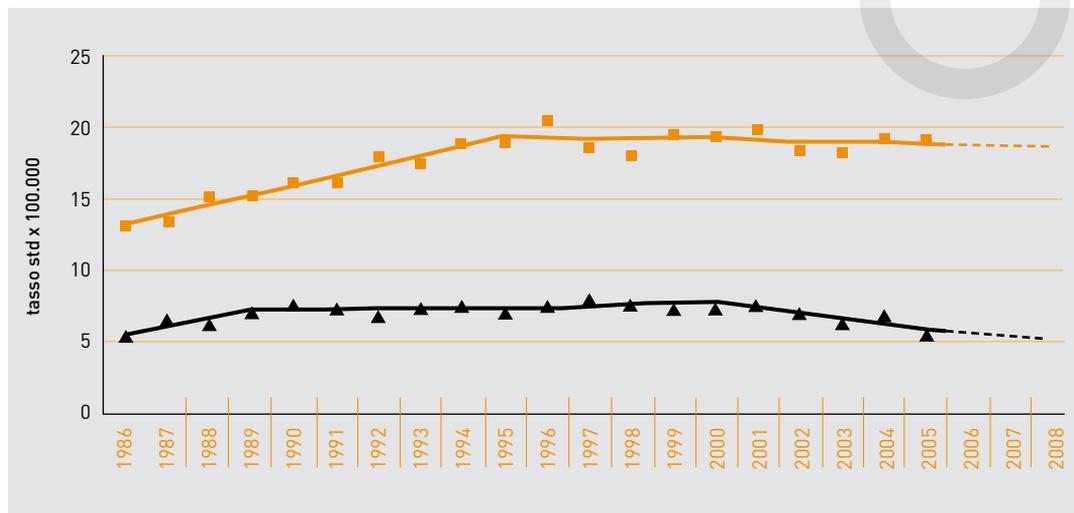


FIGURA 22A. Linfomi non-Hodgkin, maschi.

■ I-APC: 1986-1995: 4,3\* (3,1; 5,5), 1995-2008: -0,3 (-1,1; 0,5)

▲ M-APC: 1986-1989: 8,6 (-1,5; 19,7), 1989-2000: 0,6 (-0,5; 1,8) 2000-2008: -4,9\* (-7,9; -1,8)

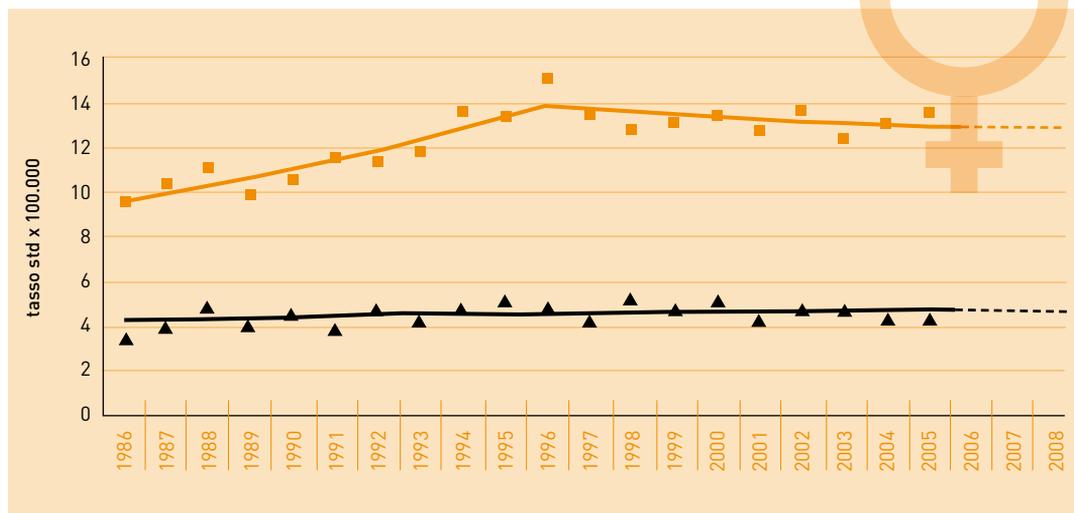


FIGURA 22B. Linfomi non-Hodgkin, femmine.

■ I-APC: 1986-1996: 3,7\* (2,6; 4,9), 1996-2008: -0,7 (-1,8; 0,4)

▲ M-APC: 1986-2008: 0,5 (-0,1; 1,2)

## MIELOMA

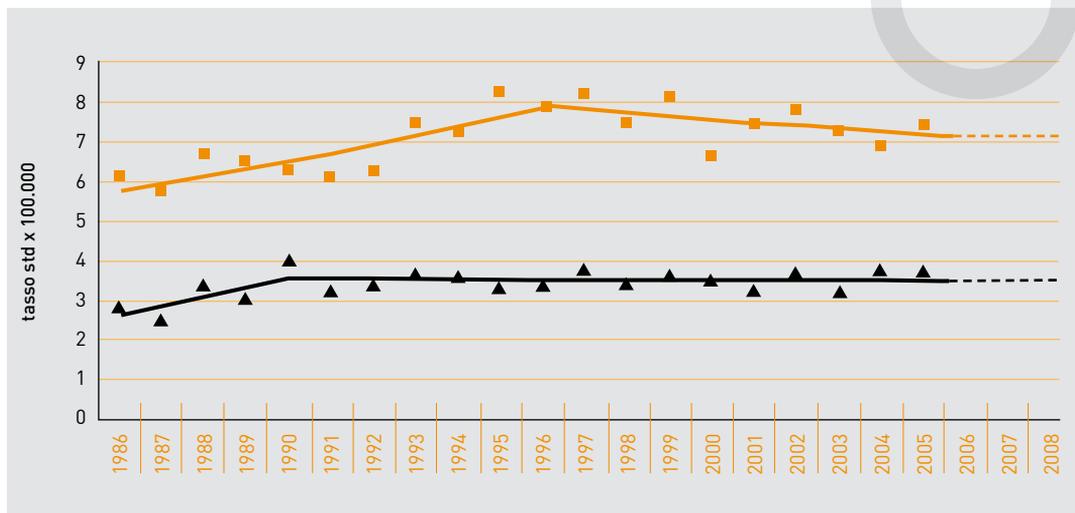


FIGURA 23A. Mieloma, maschi.

■ I-APC: 1986-1996: 3,2\* (1,4; 5), 1996-2008: -1,1 (-2,8; 0,6)

▲ M-APC: 1986-1990: 7,6\* (0,6; 15,2), 1990-2008: -0,1 (-0,8; 0,6)

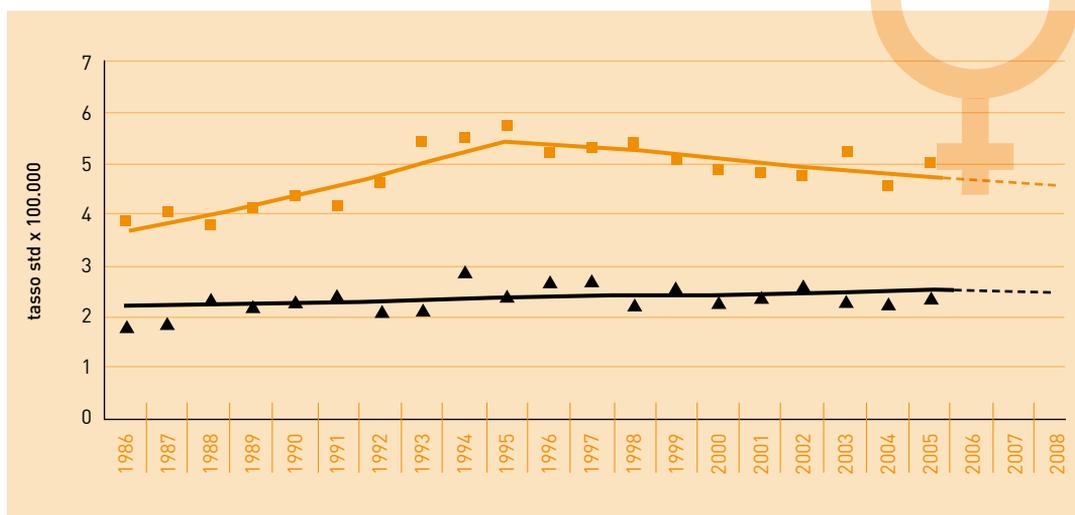


FIGURA 23B. Mieloma, femmine.

■ I-APC: 1986-1995: 4,6\* (3,0; 6,1), 1995-2008: -1,3\* (-2,4; -0,3)

▲ M-APC: 1986-2008: 0,7 (-0,1; 1,5)

## LEUCEMIA

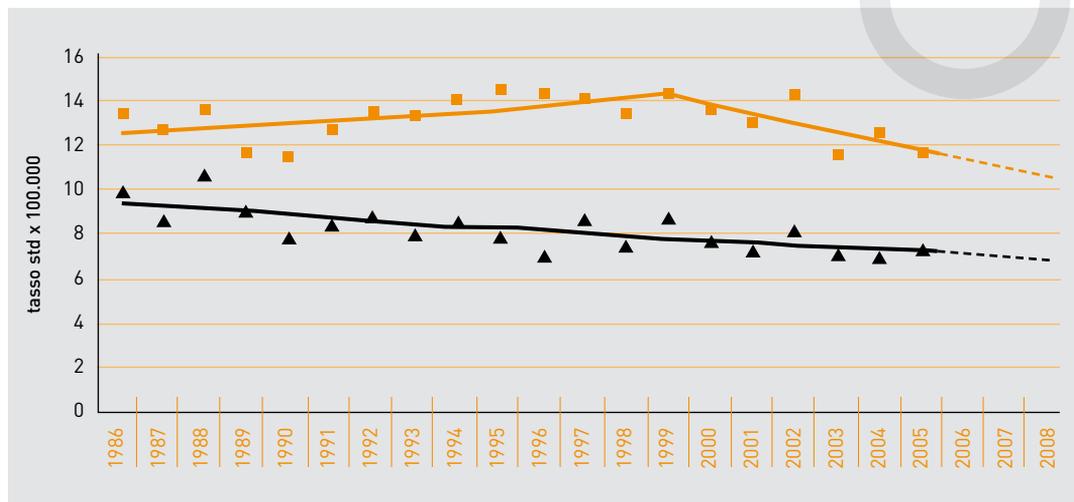


FIGURA 24A. Leucemia, maschi.

■ I-APC: 1986-1999: 1,0\* (0,0; 2,0), 1999-2008: -3,1\* (-5,9; -0,2)

▲ M-APC: 1986-2008: -1,4\* (-2,0; -0,8)

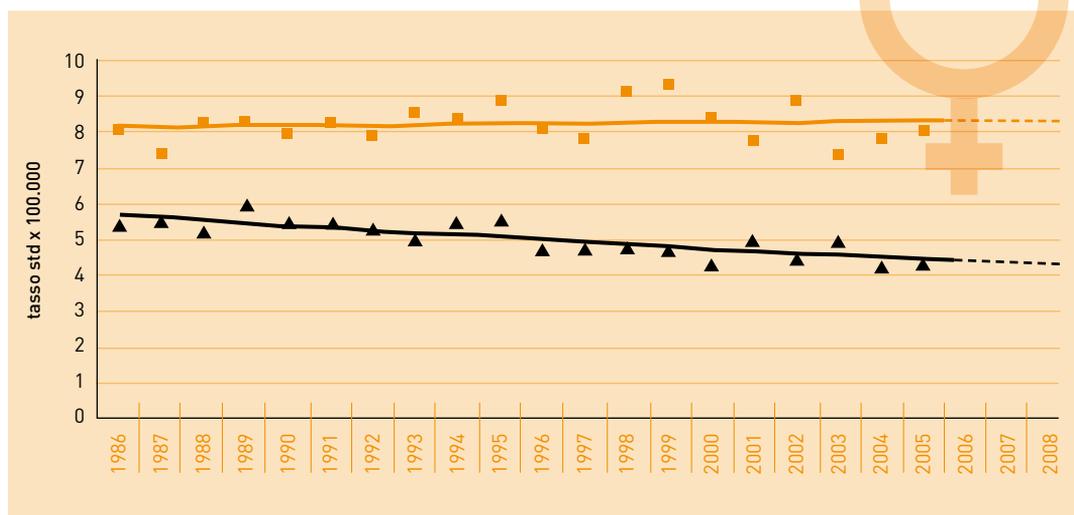


FIGURA 24B. Leucemia, femmine.

■ I-APC: 1986-2008: 0,1 (-0,5; 0,7)

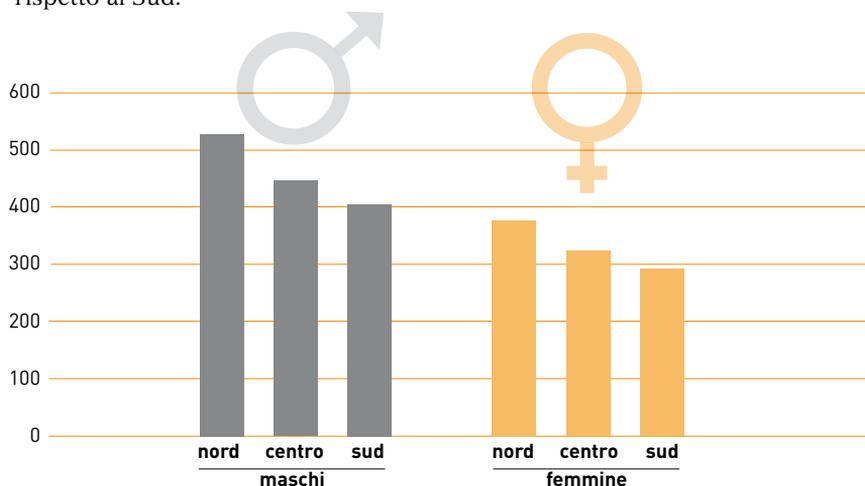
▲ M-APC: 1986-2008: -1,3\* (-1,8; -0,9)

## 4 Confronti geografici nazionali

I confronti geografici sono basati sui dati Airtum 2006-2008. I tumori in Italia presentano notevoli differenze geografiche nei principali indicatori epidemiologici: incidenza, prevalenza, mortalità, sopravvivenza.

### Incidenza

Per quanto riguarda l'incidenza, in entrambi i sessi, si osserva un gradiente geografico con livelli che si riducono dal Nord al Sud. Più precisamente il tasso di incidenza standardizzato (sulla popolazione europea) è, per il totale dei tumori, del 30% più alto al Nord rispetto al Sud e del 10% più alto al Centro rispetto al Sud.



**FIGURA 25.** AIRTUM 2006-2008. Tutti i tumori, esclusi i tumori epiteliali della cute. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso.

Il fenomeno può essere imputabile a varie cause: minore esposizione ai fattori cancerogeni al Sud (fumo di tabacco, inquinamento ambientale ecc.); maggiori fattori protettivi al Sud (stile di vita alimentare, fattori legati alla

vita riproduttiva, ecc.) e sempre al Sud, per alcune sedi tumorali, una minore diffusione di programmi di screening (mammella, colon) o di campagne di diagnosi precoce (es. melanoma).

	Maschi			Femmine		
	Nord	Centro	Sud	Nord	Centro	Sud
Vie aerodigestive superiori	23.1	15.5	19.6	5.3	2.7	4.2
Esofago	5.0	2.2	3.3	1.2	0.5	0.8
Stomaco	23.2	24.5	15.5	11.6	12.5	7.1
Colon-retto	72.3	71.7	52.1	43.9	43.6	33.9
Colon	50.9	47.1	34.5	31.9	30.9	23.6
Retto	21.4	24.6	17.6	12.0	12.7	10.3
Fegato	20.4	12.5	23.9	5.9	4.8	9.8
Colecisti e vie biliari	4.2	3.5	5.1	4.1	3.7	4.8
Pancreas	13.8	10.7	12.1	10.5	7.7	8.4
Polmone	72.9	63.8	65.4	22.1	18.0	13.3
Osso	1.2	0.9	1.1	0.8	0.8	0.7
Cute (melanomi)	14.7	11.2	6.7	14.4	11.4	6.1
Cute (non melanomi)	97.1	76.1	77.3	63.9	39.5	41.0
Mesotelioma	2.7	1.7	2.3	1.0	0.3	0.6
S. di Kaposi	1.5	0.3	1.6	0.3	0.1	0.6
Tessuti molli	3.0	2.9	2.4	2.1	1.4	1.6
Mammella	1.2	1.3	1.5	124.7	100.1	91.6
Utero cervice	0.0	0.0	0.0	6.4	6.0	5.5
Utero corpo	0.0	0.0	0.0	18.2	16.1	17.0
Ovaio	0.0	0.0	0.0	12.1	10.1	9.7
Prostata	110.4	82.6	59.0	0.0	0.0	0.0
Testicolo	6.5	5.4	5.4	0.0	0.0	0.0
Rene, vie urinarie*	23.0	19.3	12.7	9.3	8.5	4.8
-Parenchima renale	19.6	16.7	10.6	8.2	7.5	4.2
-Pelvi renale e vie urinarie**	3.5	2.6	2.2	1.1	0.9	0.6
Vescica	48.5	47.6	49.0	9.8	9.6	7.2
Sistema nervoso centrale	8.6	8.5	8.2	6.2	5.1	5.0
Tiroide	7.8	7.5	6.7	22.0	22.9	21.1
Linfoma di Hodgkin	4.0	3.8	3.7	3.2	3.3	2.9
Linfomi non-Hodgkin	19.4	16.9	14.7	13.6	12.7	10.1
Mieloma	6.7	6.1	5.0	5.0	3.5	3.9
Leucemie	12.0	12.9	10.6	7.7	7.3	7.1
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	523.9	445.4	404.4	376.0	322.8	291.3

**TABELLA 13.** AIRTUM: AIRTUM 2006-2008. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso.

\* comprende rene, pelvi e uretere.

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

Per molti tumori la frequenza al netto dell'invecchiamento è superiore al Nord rispetto al Sud, in entrambi i sessi (tabelle 13 e 14).

Il rapporto fra i tassi di incidenza è circa 2 (doppio al Nord rispetto al

	Maschi		Femmine	
	Centro	Sud	Centro	Sud
Vie aerodigestive superiori	-33%	-15%	-49%	-22%
Esofago	-57%	-34%	-58%	-34%
Stomaco	6%	-33%	7%	-39%
Colon-retto	-1%	-28%	-1%	-23%
Colon	-7%	-32%	-3%	-26%
Retto	15%	-18%	5%	-14%
Fegato	-39%	17%	-19%	65%
Colecisti e vie biliari	-17%	23%	-9%	18%
Pancreas	-23%	-12%	-27%	-21%
Polmone	-12%	-10%	-18%	-40%
Osso	-27%	-13%	5%	-14%
Cute (melanomi)	-24%	-54%	-21%	-58%
Cute (non melanomi)	-22%	-20%	-38%	-36%
Mesotelioma	-37%	-15%	-71%	-41%
S. di Kaposi	-77%	7%	-66%	84%
Tessuti molli	-5%	-21%	-36%	-26%
Mammella	4%	21%	-20%	-27%
Utero cervice	-	-	-6%	-14%
Utero corpo	-	-	-12%	-7%
Ovaio	-	-	-17%	-20%
Prostata	-25%	-47%	-	-
Testicolo	-17%	-16%	-	-
Rene, vie urinarie*	-16%	-45%	-9%	-48%
-Parenchima renale	-15%	-46%	-8%	-48%
-Pelvi renale e vie urinarie	-23%	-37%	-16%	-49%
Vescica**	-2%	1%	-2%	-26%
Sistema nervoso centrale	-1%	-4%	-17%	-19%
Tiroide	-5%	-14%	4%	-4%
Linfoma di Hodgkin	-6%	-7%	3%	-9%
Linfomi non-Hodgkin	-13%	-24%	-7%	-26%
Mieloma	-9%	-25%	-29%	-21%
Leucemie	7%	-12%	-5%	-8%
Tutti i tumori, escl. carcinomi della cute	-15%	-23%	-14%	-23%

**TABELLA 14.** AIRTUM 2006-2008. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso. Differenze percentuali rispetto al Nord.

\* comprende rene, pelvi e uretere.

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

Sud), per melanoma, rene e vie urinarie, in entrambi i sessi, e per la prostata.

Da segnalare la controtendenza del tumore del fegato, del tumore delle vie biliari e del sarcoma di Kaposi che mostrano un tasso di incidenza superiore al Sud rispetto al Nord. Il dato, già emerso nelle valutazioni degli anni precedenti, potrebbe essere correlato a locali condizioni genetiche e ambientali (prevalenza di infezione da virus dell'epatite B e/o C) peculiari delle zone del meridione d'Italia.

Da segnalare, ancora, la riduzione delle differenze dei tassi di incidenza tra Nord e Sud, rispetto agli anni precedenti, per alcuni tumori come ad esempio il tumore del colon-retto, verosimilmente per la diffusione ubiquitaria di un modello di vita e di alimentazione di tipo occidentale, che va sostituendosi al modello di tipo "mediterraneo", precedentemente peculiare del solo Sud.

	Maschi			Femmine		
	Nord	Centro	Sud	Nord	Centro	Sud
Vie aerodigestive superiori	9.6	7.6	9.2	2.0	1.1	1.1
Esofago	4.6	2.4	3.0	1.1	0.5	0.7
Stomaco	16.1	17.7	10.6	7.5	8.6	5.5
Colon-retto	24.5	24.0	22.0	14.4	14.7	13.9
Colon	18.6	18.1	16.2	10.8	11.3	11.4
Retto	6.0	5.9	5.8	3.6	3.4	2.5
Fegato	15.1	11.5	20.3	4.6	4.8	8.1
Colecisti e vie biliari	3.6	2.7	3.3	3.2	3.0	3.4
Pancreas	13.3	11.2	11.9	9.5	7.3	7.2
Polmone	64.0	54.5	58.9	17.0	13.2	11.7
Osso	0.7	0.8	1.3	0.4	0.6	0.5
Cute (melanomi)	2.9	2.3	2.0	1.5	1.8	1.0
Tessuti molli	1.0	1.0	0.8	0.8	0.8	0.6
Mammella	-	-	-	24.5	20.4	23.7
Utero	-	-	-	5.0	5.5	6.5
Ovaio	-	-	-	7.0	6.1	5.2
Prostata	16.7	17.0	18.3	-	-	-
Testicolo	0.2	0.2	0.3	-	-	-
Rene, vie urinarie	6.9	6.3	4.8	2.4	2.0	2.0
Vescica	9.8	10.1	12.6	1.8	1.8	1.6
Sistema nervoso centrale	5.8	7.7	6.2	4.3	5.0	4.1
Tiroide	0.6	0.4	0.5	0.7	0.6	0.6
Linfoma di Hodgkin	0.7	0.8	0.9	0.4	0.7	0.6
Linfoma non-Hodgkin	6.1	5.7	5.2	3.9	3.1	3.2
Mieloma	3.6	3.0	3.0	2.6	2.5	2.2
Leucemie	7.2	9.1	8.2	4.3	5.0	4.7
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	236.7	210.2	219.9	133.2	118.5	119.8

**TABELLA 15.** AIRTUM: AIRTUM 2006-2008. Tassi di mortalità standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso.

## Mortalità

Per quanto riguarda la mortalità, il netto gradiente Nord-Sud, osservato negli anni precedenti, si sta man mano ridimensionando, con una tendenza all'allineamento, per effetto dei trend di mortalità che globalmente si stanno riducendo al Nord e al Centro e restano stabili al Sud (tabella 15).

Attualmente, per la totalità dei tumori, si osserva ancora un eccesso di mortalità di circa il 10% nel Nord rispetto al Sud, maggiore per il sesso femminile, e valori sovrapponibili tra centro e Sud (tabella 16).

Da segnalare che il tumore del fegato, in entrambi i sessi, mantiene tassi più elevati di mortalità al Sud rispetto al Nord e al Centro.

	Maschi		Femmine	
	Centro	Sud	Centro	Sud
Vie aerodigestive superiori	-21%	-4%	-45%	-45%
Esofago	-48%	-35%	-55%	-36%
Stomaco	10%	-34%	15%	-27%
Colon-retto	-2%	-10%	2%	-3%
Colon	-3%	-13%	5%	6%
Retto	-2%	-3%	-6%	-31%
Fegato	-24%	34%	4%	76%
Colecisti e vie biliari	-25%	-8%	-6%	6%
Pancreas	-16%	-11%	-23%	-24%
Polmone	-15%	-8%	-22%	-31%
Osso	14%	86%	50%	25%
Cute (melanomi)	-21%	-31%	20%	-33%
Tessuti molli	0%	-20%	0%	-25%
Mammella	-	-	-17%	-3%
Utero	-	-	10%	30%
Ovaio	-	-	-13%	-26%
Prostata	2%	10%	-	-
Testicolo	0%	50%	-	-
Rene, vie urinarie	-9%	-30%	-17%	-17%
Vescica	3%	29%	0%	-11%
Sistema nervoso centrale	33%	7%	16%	-5%
Tiroide	-33%	-17%	-14%	-14%
Linfoma di Hodgkin	14%	29%	75%	50%
Linfoma non-Hodgkin	-7%	-15%	-21%	-18%
Mieloma	-17%	-17%	-4%	-15%
Leucemie	26%	14%	16%	9%
Tutti i tumori, escl. carcinomi della cute	-11%	-7%	-11%	-10%

**TABELLA 16.** AIRTUM: AIRTUM 2006-2008. Tassi di mortalità standardizzati sulla popolazione europea per area geografica e sesso. Differenze percentuali rispetto al Nord.

## 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 17.

	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 17.** 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.

## 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 18).

	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	-	-	-	-	2.331	2.052	1.795	1.151
Utero cervice	-	-	-	-	222	194	175	140
Utero corpo	-	-	-	-	367	338	346	227
Ovaio	-	-	-	-	149	133	142	98
Prostata	1.117	1.016	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	4.325	3.988	3.813	2.502	5.158	4.875	4.525	2.988

**TABELLA 18.** 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, lungosopravvivenuti e guariti. Epidemiol Prev 2010; 34(5-6): Suppl. 2

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.

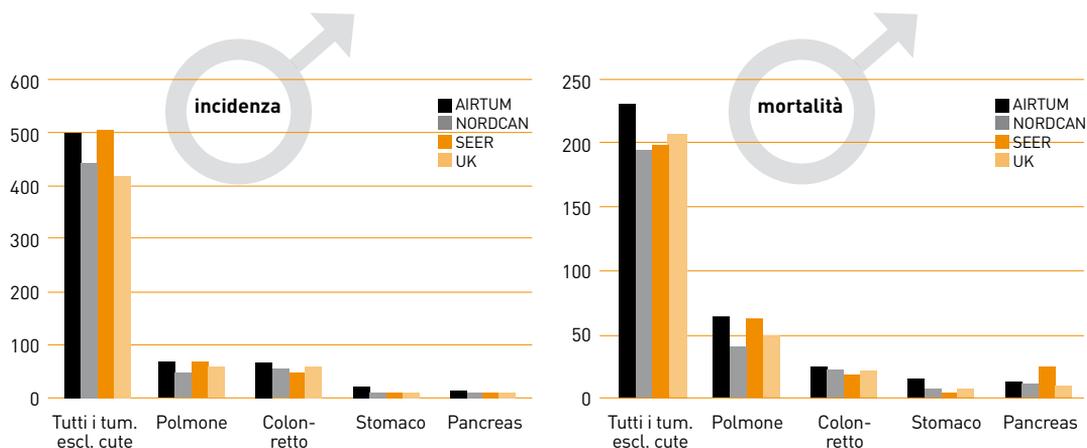
## 5 Confronti geografici internazionali

L'incidenza dei tumori dipende da un complesso bilancio fra suscettibilità genetica, esposizione a fattori di rischio individuali, ambientali, professionali, protettivi e anche dalla diffusione di attività di diagnosi precoce o di screening. La mortalità è legata all'incidenza e alla disponibilità e applicazione di efficaci protocolli terapeutici.

Nelle figure 26 e 27 l'incidenza e la mortalità Italiani (AIRTUM) per il totale dei tumori e per alcune delle sedi principali sono confrontate, 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) e di quello della Gran Bretagna (UK). La scelta delle aree di confronto è dovuta al fatto che queste sono le uniche con disponibilità *on-line* di dati a livello nazionale o sovranazionale. Sono anche 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.

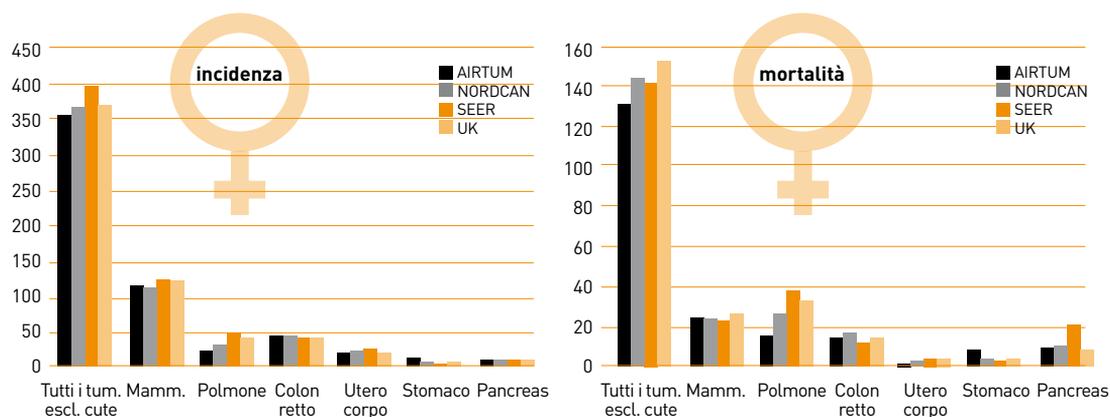
Per quanto riguarda il complesso dei tumori negli uomini, i tassi di incidenza in Italia seguono quelli statunitensi, questi ultimi in calo per la riduzione dell'incidenza del tumore della prostata. L'elevata incidenza complessiva italiana è presumibilmente dovuta ai valori ancora sostenuti, seppur in diminuzione, del tumore del polmone, ma anche, ad esempio, da quelli del colon retto, stomaco e vescica. Più elevata in Italia anche la mortalità neoplastica tra gli uomini, fortemente sostenuta da quella dovuta al polmone e al colon-retto. Per le donne l'incidenza è sostanzialmente allineata tra i Paesi: l'Italia mantiene un vantaggio (minore incidenza) per il tumore del polmone presumibilmente legato ad una più tardiva diffusione dell'abitudine al fumo tra le donne nel nostro Paese.

La sopravvivenza per tutti i tumori oltre ad essere un indicatore complessivo della qualità di un sistema sanitario nazionale, per il fatto di essere uno dei determinanti della prevalenza dei tumori, è anche un indicatore del carico globale della patologia neoplastica di un'area geografica. Grazie al miglioramento e alla diffusione delle metodiche di diagnosi precoce e all'affinamento delle strategie terapeutiche, in tutti i paesi occidentali si assiste ad un aumento della sopravvivenza per tumore.



**FIGURA 26.** Confronto geografico dei tassi di incidenza e mortalità per i principali tumori, uomini. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea dei principali tumori, uomini

	AIRTUM	SEER-17	EUROCARE-4
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute, uomini	52.3	62.7	45.9
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute, donne	60.6	62.8	58.2
Stomaco uomini	28.0	22.6	22.9
Stomaco donne	31.1	27.1	25.8
Colon-retto uomini	57.7	62.6	53.4
Colon-retto donne	57.4	62.5	54.5
Fegato uomini	14.7	12.4	8.9
Fegato donne	12.0	13.0	8.4
Pancreas uomini	5.2	4.9	5.0
Pancreas donne	5.5	5.2	5.1
Polmone uomini	12.3	13.3	11.6
Polmone donne	15.5	18.3	14.2
Cute (melanomi) uomini	81.1	87.1	77.7
Cute (melanomi) donne	88.4	92.5	87.2
Mammella donne	86.5	88.1	81.6
Utero cervice	67.1	68.6	66.7
Prostata	88.5	98.0	77.7
Tiroide uomini	90.0	91.4	81.4
Tiroide donne	94.8	96.9	89.6
Linfoma di Hodgkin uomini	82.3	79.1	82.5
Linfoma di Hodgkin donne	85.1	83.7	84.0

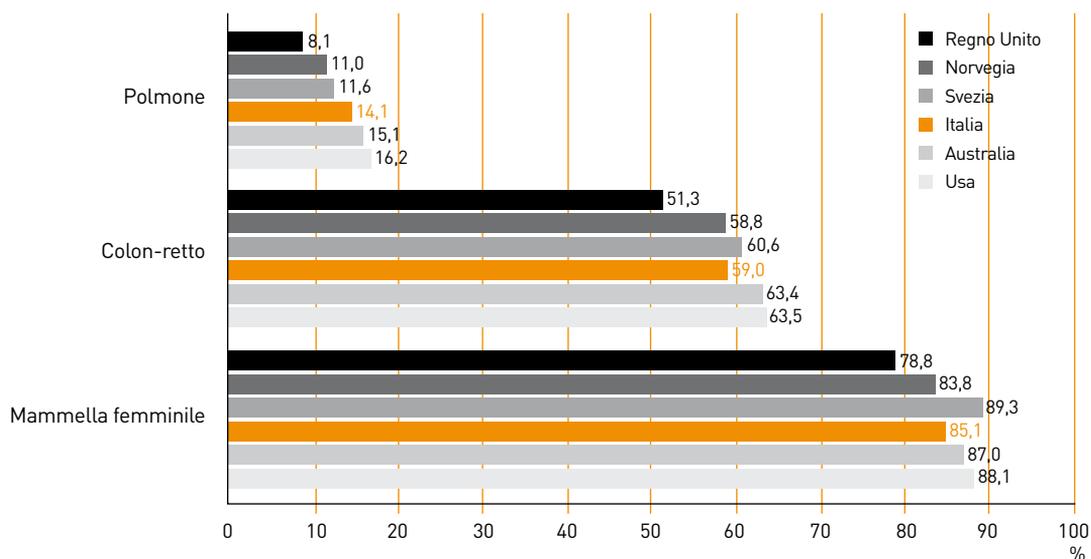


**FIGURA 27.** Confronto geografico dei tassi di incidenza e mortalità per i principali tumori, uomini. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione europea dei principali tumori, donne.

NORDCAN	Australia
Denmark: 44 Finland: 56 Norway: 54 Sweden: 56	58.4
Denmark: 55 Finland: 60 Norway: 60 Sweden: 61	64.1
Denmark: 13 Finland: 24 Norway: 21 Sweden: 19	24.4
Denmark: 15 Finland: 29 Norway: 23 Sweden: 23	25.3
	61.3
	62.4
Denmark: 3 Finland: 8 Norway: 5 Sweden: 6	
Denmark: 5 Finland: 7 Norway: 10 Sweden: 8	
Denmark: 3 Finland: 3 Norway: 4 Sweden: 4	4.5
Denmark: 4 Finland: 4 Norway: 4 Sweden: 5	4.7
Denmark: 8 Finland: 8 Norway: 9 Sweden: 11	10.7
Denmark: 10 Finland: 13 Norway: 13 Sweden: 16	14.0
Denmark: 81 Finland: 81 Norway: 77 Sweden: 87	89.7
Denmark: 90 Finland: 88 Norway: 87 Sweden: 91	94.1
Denmark: 80 Finland: 85 Norway: 83 Sweden: 86	87.8
Denmark: 64 Finland: 68 Norway: 69 Sweden: 66	71.8
Denmark: 57 Finland: 86 Norway: 80 Sweden: 84	85.3
Denmark: 71 Finland: 81 Norway: 79 Sweden: 79	87.7
Denmark: 78 Finland: 88 Norway: 86 Sweden: 85	95.3
Denmark: 82 Finland: 85 Norway: 86 Sweden: 84	84.8
Denmark: 86 Finland: 85 Norway: 84 Sweden: 85	85.8

**TABELLA 19.** Confronto fra la sopravvivenza relativa a 5 anni in Italia (AIRTUM), negli Stati Uniti (SEER) e in alcuni paesi europei (EUROCARE-4, UK, NORDCAN) e in Australia. Modificato da AIRTUM, Rapporto 2011.

Nella tabella 19 sono riportate le stime di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi dei Paesi selezionati per il confronto. La sopravvivenza relativa del pool dei registri tumori AIRTUM risulta più bassa di quella degli Stati Uniti d'America (SEER) e dei registri tumori australiani. A livello europeo, per entrambi i sessi, la stima AIRTUM è più elevata della media riportata da EURO-CARE-4, ed è simile a quella dei paesi scandinavi (NORDCAN con l'eccezione della Danimarca che riporta valori inferiori).



**FIGURA 28.** Confronto fra la sopravvivenza relativa a 5 anni in Italia (AIRTUM), negli Stati Uniti d'America (SEER), in alcuni Paesi europei (Norvegia, Svezia, Regno Unito) e in Australia.

# 6 Neoplasie per singole sedi

## A. Mammella femminile

---

### Fattori di rischio

Il rischio di ammalare di carcinoma della mammella cresce con l'età, anche se la curva di incidenza aumenta esponenzialmente sino agli anni della menopausa (intorno a 50-55 anni) e poi rallenta con un plateau dopo la menopausa, per poi riprendere a crescere 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. La malattia presenta inoltre un'ampia variabilità geografica, con tassi più alti, fino a 10 volte, nei Paesi economicamente più avanzati. I fattori di rischio principali per questa neoplasia sono stati identificati nella storia riproduttiva, nel profilo ormonale e nelle abitudini di vita, in particolare numerosi studi hanno identificato la lunga durata del periodo fertile (con menarca precoce e menopausa tardiva), la nulliparità o la prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno e l'uso di contraccettivi orali.

Obesità, scarso esercizio fisico, alto consumo di carboidrati e di grassi saturi sono anch'essi considerati fattori di rischio importanti<sup>1</sup> e correlati all'aumento degli ormoni sessuali, in premenopausa attraverso il ruolo dell'insulina e all'IGF-1, in menopausa attraverso l'aumento di androgeni ed estrogeni indotti da enzimi del tessuto adiposo. L'utilizzo di terapia ormonale sostitutiva, specie se basata su estroprogestinici sintetici ad attività androgenica<sup>2,3</sup> costituisce anch'essa un rischio. Negli Stati Uniti la diminuzione di questa pratica largamente diffusa in passato (molto più che in Italia), appare tra i fattori determinanti le riduzioni di incidenza che si sono osservate a partire dagli anni Duemila. Costituiscono inoltre fattori associati all'insorgenza della malattia anche radioterapie pregresse (toraciche e specialmente prima dei 30 anni) e precedenti displasie o neoplasie del tessuto mammario.

Importante, inoltre, la valutazione della storia familiare. Sebbene la maggior parte di carcinomi mammari siano forme sporadiche, il 5-7% è legato a fattori ereditari, 2/3 dei quali determinati dalla mutazione di due geni, BRCA-1 e

BRCA-2. Nelle donne portatrici delle mutazioni di BRCA-1 o BRCA-2 il rischio di ammalarsi nel corso della vita è del 50-80%.

Agire su alcuni fattori di rischio modificabili riduce la probabilità di sviluppare un carcinoma mammario. In uno studio recentemente pubblicato è stato presentato un modello di predizione del rischio assoluto per le donne italiane<sup>4</sup>, che individua tre fattori modificabili (attività fisica, consumo di alcol e body mass index) su cui impostare strategie di prevenzione, specialmente attraverso una regolare attività fisica quotidiana, abbinata ad una dieta equilibrata (tipo mediterranea), fattori che consentono un miglioramento dell'assetto metabolico e ormonale. Lo studio citato mostra come l'intervento su questi fattori possa ridurre il rischio in 20 anni dell'1,6% in menopausa, arrivando al 3,2% nelle donne con anamnesi familiare positiva e al 4,1% nelle donne ad alto rischio (circa il 10% dell'intera popolazione), percentuali che applicate all'alto numero di casi incidenti si traducono nella riduzione di un cospicuo numero di tumori.

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 annullando negli ultimi anni parallelamente alle differenze di tasso di fecondità (1,32 sia al Sud che al Nord nel 2005)<sup>5</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 2012 verranno diagnosticati in Italia circa 46.000 nuovi casi di carcinomi della mammella, di cui solo l'1% nei maschi. 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 3</sup>. Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, i tumori della mammella rappresentano il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (41%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana ≥70 anni (21%)<sup>Tabella 8</sup>. Intorno all'anno 2000, l'incidenza del carcinoma mammario ha presentato una flessione in molte aree del mondo. Negli USA una significativa riduzione di incidenza osservata nel 2003 nelle donne con età ≥50 anni e prevalentemente dei tumori ormonoresponsivi è stata messa in relazione al drastico uso delle prescrizioni della terapia ormonale sostitutiva in menopausa<sup>6</sup>. Questo dopo che la pubblicazione dei risultati dello studio WHI (Women's Health Initiative)<sup>3</sup> aveva evidenziato una aumentata incidenza di tumori invasivi della mammella e di malattie cardiovascolari con l'uso di una terapia ormonale contenente estro-progestinici. In Italia tale iniziale riduzione di incidenza, considerando la minore diffusione della terapia ormonale sostitutiva tra le donne in menopausa, viene principalmente riferita all'effetto di saturazione dell'incidenza determinata dai primi round dei programmi di screening mammografico<sup>7</sup>, che nella seconda metà degli anni '90 hanno interessato ampie aree del Paese<sup>Tabella 12, Figura 14</sup>. Le differenze tra macro-aree osservate nel

periodo 2006-2008<sup>Tabella 13-14</sup>, che confermano una maggiore incidenza al Nord (124,7 casi/100.000 abitanti) rispetto al Centro (100,1 casi/100.000 abitanti) e al Sud-Isole (91,6 casi/100.000 abitanti), esprimono la somma dei diversi fattori in gioco, dalla diversa diffusione dello screening mammografico alle disomogeneità nella presenza dei fattori di rischio precedentemente indicati. In funzione di quest'ultima variabile e anche dell'invecchiamento della popolazione italiana con il conseguente allungamento della vita media (incremento molto rilevante e continuo nel tempo), è previsto un aumento dei nuovi casi di carcinoma della mammella per i prossimi decenni: dai 46.300 stimati per il 2012, si passerà ai 51.500 nuovi casi per il 2020 (+10%) e ai 55.100 nuovi casi per il 2030 (+17%).

### **Mortalità**

Anche per il 2012 il carcinoma mammario rappresenterà la prima causa di morte per tumore nelle donne, con circa 13.000 decessi stimati, al primo posto anche in diverse età della vita, rappresentando il 28% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 14% dopo i 70 anni<sup>Tabella 5</sup>. Dalla fine degli anni Ottanta si osserva una moderata, ma continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-1,7%/anno), attribuibile ad una più alta sensibilità e anticipazione diagnostica e ai progressi terapeutici<sup>Tabella 12, Figura 14</sup>. Le differenze di mortalità osservate tra le diverse macro-aree italiane<sup>Tabella 15-16</sup> sono abbastanza omogenee, con un tasso standard di 25,1 casi/100.000 al Nord, 21,0 casi/100.000 al Centro e 24,4 casi/100.000 al Sud-Isole ed un conseguente rapporto mortalità/incidenza più sfavorevole per le Regioni meridionali.

### **Sopravvivenza**

La sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi, indipendentemente da altre comorbidità, è in moderato e costante aumento da molti anni (81% per le donne ammalate dal 1990 al 1994, 85% dal 1995 al 1999, 87% dal 2000 al 2004)<sup>Tabella 9b</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 a cinque anni dalla diagnosi<sup>Tabella 10</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 17</sup>.

### **Prevalenza**

Complessivamente in Italia vivono 522.235 donne (stima per l'anno 2006) 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-sopravvissuti (uomini e donne)<sup>Figura 5</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 18</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 11</sup>.

### Diagnosi precoce

La mammografia può diagnosticare un carcinoma mammario in uno stadio precoce di malattia, quando il trattamento può essere più efficace e molto elevata la possibilità di ottenere guarigioni. Numerosi studi hanno dimostrato come la diagnosi precoce 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 a determinare una riduzione della mortalità specifica<sup>8</sup>, con una diminuzione degli interventi di mastectomia<sup>9</sup> e con una modesta e del tutto accettabile quota di *overdiagnosis*<sup>10-11</sup>. L'aumento di diagnosi di forme in stadio iniziale legato allo screening ha contribuito anche, unitamente ai progressi terapeutici, alla costante riduzione della mortalità per carcinoma mammario rilevata in Italia dalla fine degli anni '80<sup>Tabella 12, Figura 14</sup>.

Alla stessa conclusione portano i risultati di un'analisi condotta in base a vari modelli statistici<sup>12</sup>, secondo la quale lo screening e la terapia sistemica adiuvante hanno concorso in uguale misura alla riduzione di mortalità per carcinoma della mammella negli USA tra il 1975 ed il 2000. La mammografia è indicata in tutte le donne a partire dai 50 anni con cadenza biennale. 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 perché portatrici di mutazione di BRCA-1 e/o BRCA-2, i controlli mammografici dovrebbero essere iniziati all'età di 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane, nonostante la bassa sensibilità della mammografia in questa popolazione. La risonanza magnetica mammaria è raccomandata, in aggiunta alla combinazione di mammografia annuale, per le pazienti con mutazione di BRCA-1 e/o BRCA-2.

### Terapia

#### Il carcinoma mammario *in situ*

Il trattamento del carcinoma duttale *in situ* è la chirurgia: chirurgia conservativa seguita da radioterapia sulla mammella residua; oppure mastectomia skin sparing o nipple sparing. La biopsia del linfonodo sentinella può trovare indicazione quando vi siano multipli cluster di microcalcificazioni e quando la mastectomia sia necessaria. 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

Il trattamento loco-regionale standard del carcinoma infiltrante stadio I-II è costituito dalla chirurgia conservativa associata alla radioterapia o dalla mastectomia. La scelta sul tipo di intervento dipende dalla localizzazione e dal rapporto tumore/dimensioni della mammella, dalle caratteristiche mammografiche, dalla preferenza della paziente, e dalla presenza o meno di controindicazioni alla radioterapia. Per le 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.

### Terapia sistemica adiuvante

Il trattamento sistemico adiuvante viene preso in considerazione dopo il trattamento chirurgico, 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). La 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. Oggi, nella pratica clinica, possono essere identificati grazie ad una valutazione immunoistochimica alcuni sottogruppi fenotipici di carcinomi mammari che presentano una buona corrispondenza con i sottogruppi classificati in base ai profili di espressione genica. Tali sottogruppi, che hanno una rilevanza clinica ed implicazioni terapeutiche importanti, anche a livello di terapia adiuvante, sono<sup>13</sup>:

- **luminali A**: recettori ormonali positivi, HER2-negativo e bassa attività proliferativa;
- **luminali B (HER2 negativi)**: recettori ormonali positivi, HER2-negativo ed alta attività proliferativa;
- **luminali B (HER2 positivi)**: recettori ormonali positivi, HER2 sovraespresso (3+ alla immunoistochimica) o amplificato, qualsiasi valore di attività proliferativa;
- **HER2-positivi (non luminali)**: HER2-sovraespresso (3+ alla immunoistochimica) o amplificato (FISH od altre metodiche) ed entrambi i recettori ormonali negativi;
- **triplo negativi**: assenza di espressione di entrambi i recettori ormonali e negatività di HER2.

L'ormonoterapia adiuvante è indicata in tutte le pazienti con tumori ormono-responsivi (ER  $\geq 1\%$  e/o PgR  $\geq 1\%$ ). Il tamoxifene (20 mg/os/die) è considerato il trattamento standard per le donne in premenopausa per una durata di 5 anni totali. 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>14</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 la ampia disponibilità di diversi regimi chemioterapici, la terapia può essere relativamente personalizzata.

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. È preferibile che il trastuzumab sia utilizzato in contemporanea con un taxano.

#### Terapia sistemica primaria o neoadiuvante

La terapia sistemica primaria o neoadiuvante trova indicazione, come trattamento iniziale, nella strategia terapeutica delle forme localmente avanzate (stadio IIIB-IIIC) o infiammatorie. La terapia locale, chirurgica e/o radiante, segue ove possibile la terapia primaria.

L'uso di una terapia sistemica primaria trova inoltre indicazione nei tumori operabili (stadio I-II-IIIA) ma candidati a mastectomia, al fine di aumentare le possibilità di chirurgia conservativa nei casi in cui non risulti effettuabile d'emblée. In generale qualsiasi regime chemioterapico che si sia dimostrato efficace in terapia adiuvante è anche utilizzabile come chemioterapia primaria. Le pazienti HER2-positivo devono ricevere il trastuzumab anche in terapia primaria associato alla chemioterapia. 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.

#### Terapia della malattia metastatica

Con il passare dei decenni e con gli avanzamenti in campo diagnostico e terapeutico e la disponibilità di nuovi farmaci antitumorali, la sopravvivenza mediana globale della malattia metastatica è passata dai circa 15 mesi degli anni 1974-79, ai 27 mesi degli anni 1990-94 e agli oltre 50 mesi degli anni 1995-2000<sup>15</sup>.

Il miglioramento della sopravvivenza può solo in parte essere ascritto al fenomeno della migrazione di stadio: il miglioramento delle tecniche diagnostiche ha portato a riconoscere come metastatiche una maggiore quantità di donne che nel passato venivano qualificate come iniziali (fenomeno di Will Rogers). In realtà, la maggior parte del miglioramento è legato alla disponibilità di migliori terapie di supporto, di nuovi farmaci e ad una migliore integrazione delle terapie sistemiche con le terapie locali. La scelta del trattamento richiede una attenta valutazione dei parametri biologici, come nella fase adiuvante, 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. Una 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), pazienti giovani con metastasi viscerali, o pazienti che non rispondano più alla terapia ormonale. In generale la monochemioterapia è il trattamento di scelta. I regimi di combinazione sono da preferire in presenza di malattia aggressiva allorchè sia necessaria una rapida riduzione della massa tumorale. La scelta della chemioterapia si basa anche sul precedente trattamento ricevuto in neoadiuvante/adiuvante.

Le pazienti con malattia HER2-positiva ricevono trastuzumab associato a chemioterapia o ormonoterapia e lo continuano sino a progressione di malattia. Alla progressione ricevono lapatinib associato a capecitabina o a ormonoterapia. In generale sembra che mantenere il blocco dello HER2 con farmaci adeguati (anticorpi monoclonali o piccole molecole) associato a chemioterapia o ad ormonoterapia sia la strategia migliore.

Nelle pazienti con metastasi ossee litiche e nei casi di ipercalcemia neoplastica è indicato un trattamento con bifosfonati (pamidronato di sodio, acido zoledronico, ibandronato). La radioterapia e la chirurgia, nella fase metastatica, trovano indicazioni in casi selezionati (localizzazioni singole o malattia oligometastatica) ed in situazioni cliniche particolari come terapie palliative. Nelle donne con diagnosi di malattia metastatica come prima diagnosi è anche indicata la rimozione radicale del tumore primitivo in particolare se responsive alla terapia sistemica: pur in assenza di studi randomizzati, questa strategia sembra migliorare la sopravvivenza.

### Prospettive future

Nei prossimi decenni, l'incidenza di carcinoma mammario potrà ridursi come conseguenza di un'ampia diffusione di programmi di prevenzione primaria e di chemio-prevenzione. L'estensione dei programmi di screening mammografico su tutto il territorio nazionale e la maggiore adesione agli stessi da parte delle donne contattate potranno d'altra parte aumentare le diagnosi di forme iniziali di carcinoma mammario. Questo, unitamente all'avvento e alla diffusione di nuove tecniche radioterapiche e chirurgiche, potrà migliorare i risultati finora ottenuti in termini di riduzione di mortalità per tumore mammario. Ulteriori progressi nel trattamento delle forme metastatiche deriveranno

dalla utilizzazione di nuovi agenti antitumorali e di nuovi farmaci per il trattamento delle metastasi ossee.

Dal punto di vista biopatologico, è emersa inoltre una estrema eterogeneità delle neoplasie mammarie, anche all'interno di sottogruppi ritenuti finora omogenei per caratteristiche biopatologiche, sottolineando l'estrema necessità di condurre studi traslazionali per giungere ad una migliore conoscenza biologica del carcinoma mammario.

## Bibliografia

- Berrino F, Micheli A. Ormoni, fattori costituzionali, dieta e carcinoma mammario. *Attualità in Senologia* 2005; 44: 12-21.
- Beral V, Million Women Study Collaborators, Bull D, et al. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369:1703-1710.
- 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.
- 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.
- ISTAT. 100 statistiche per il Paese. Indicatori per conoscere e valutare. 2008.
- Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in Unites States. *N Engl J Med* 2007; 356:1670-164.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes--dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011. *Ann Oncol*. 2011;22:1736-47.
- 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.
- Giordano SH, Budzar AU, Smith TL, et al. Is breast cancer survival improving? *Cancer* 2004; 100:44-52.

## B. 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 3</sup> e rappresenta circa il 20% di tutti i tumori diagnosticati a partire dai 50 anni di età<sup>Tabella 8</sup>. L'incidenza del carcinoma prostatico ha mostrato negli ultimi anni una costante tendenza all'aumento<sup>Tabella 12</sup>, particolarmente intorno al 2000, in concomitanza della maggiore diffusione del test del PSA quale strumento per la diagnosi precoce dei casi prevalenti<sup>Figura 17</sup>. Coerentemente a ciò è atteso un moderato e costante aumento anche per i prossimi decenni: se per il 2012 sono attesi circa 36.000 nuovi casi, l'incidenza stimata nel 2020 è di circa 44.000 casi e di circa 52.000 nel 2030<sup>Tabella 7</sup>. Come per altre neoplasie è presente un gradiente Nord-Sud tra le diverse regioni italiane: rispetto ai 109,5 casi/anno tra residenti del Nord-Italia, le regioni del Centro registrano un meno 22% (85,3/100.000) e quelle del Sud addirittura un meno 44% (61,4/100.000)<sup>Tabella 13-14</sup>, dato anch'esso riferibile alla diversa distribuzione geografica di molteplici fattori, *in primis* la diffusione del test PSA.

### **Mortalità**

Nel 2012 sono attesi circa 7.900 decessi per cancro prostatico, 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, nella quasi totalità dei casi riguardanti maschi al di sopra dei 70 anni<sup>Tabella 5</sup>. Si tratta comunque di una causa di morte in costante moderata diminuzione (-1% per anno) da oltre un ventennio<sup>Tabella 12, Figura 17</sup>. A conferma del diverso ruolo giocato dall'anticipazione diagnostica, legata ad una consistente quota di sovradiagnosi nell'Italia Settentrionale, rispetto al Centro e al Meridione, non si osservano sostanziali differenze di mortalità per questa neoplasia fra le varie aree del Paese, con livelli assestati sui 17-18 decessi ogni 100.000 abitanti/anno<sup>Tabella 15-16</sup>.

### **Sopravvivenza**

La sopravvivenza dei pazienti con carcinoma prostatico, non considerando la mortalità per altre cause, è attualmente attestata all'88% a 5 anni dalla diagnosi, in costante e sensibile crescita<sup>Tabella 9a</sup>. Per i pazienti in vita dopo 1, 3 e 5 anni l'aspettativa di vita migliora ulteriormente<sup>Tabella 10</sup>. Il principale fattore correlato a questa tendenza temporale è dato dall'anticipazione diagnostica e dalla progressiva diffusione dello screening "spontaneo", comportante eviden-

temente 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 (superiore al 90% nel Nord-Ovest e 78% nel Sud, dati standardizzati per età)<sup>Tabella 17</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 5</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 vengono riscontrati 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 18</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 11</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 tale marcatore possono essere ascrivibili a condizioni diverse rispetto alla neoplasia (ad esempio prostatiti, recente agobiopsia) così come può anche verificarsi, se pur in una percentuale minore dei casi, che pazienti affetti da carcinoma prostatico non presentino valori di PSA elevati. Inoltre, data la natura indolente ed il lento accrescimento nel corso della vita del paziente di molti tumori prostatici, una terapia specifica non sempre sarebbe indicata: in conseguenza di ciò esiste il pericolo di sovratrattamento e di esposizione al rischio degli effetti collaterali delle terapie stesse. Due importanti trial randomizzati per lo screening del carcinoma della prostata con PSA sono stati completati. Lo studio Nord-Americano (PLCO) non

ha evidenziato un beneficio sulla mortalità dello screening<sup>5</sup>, mentre lo studio europeo (ERSPC)<sup>6</sup> ha dimostrato una riduzione del 20% del rischio di morte per carcinoma della prostata tra gli uomini invitati a sottoporsi allo screening rispetto a quelli non invitati, anche se a prezzo di un'eccessiva sovra-diagnosi. Questi risultati sono stati recentemente confermati<sup>7</sup>. Differenze nei metodi utilizzati nei due studi hanno contribuito al differente risultato dei due trials. Allo stato attuale delle conoscenze non vi sono indicazioni per una diffusione dello screening organizzato con il PSA.

## Terapia

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

Nei pazienti con tumore della prostata localizzato esistono diverse opzioni terapeutiche<sup>8</sup>: sorveglianza attiva, chirurgia o radioterapia. La sorveglianza attiva comporta il semplice monitoraggio del decorso della malattia, con la possibilità di intervenire in caso di progressione tumorale. Si tratta di un approccio spesso proposto a pazienti che hanno una malattia a basso rischio e/o una limitata aspettativa di vita. Il programma di monitoraggio prevede la valutazione del PSA ogni 3-6 mesi, l'esplorazione digitale ogni 6-12 mesi e comporta anche l'eventuale ricorso a biopsie addizionali. L'intervento di prostatectomia radicale prevede l'asportazione della prostata, dei tessuti vicini e dei linfonodi regionali, al fine di determinare l'eventuale interessamento metastatico. Sono possibili diversi approcci, che comprendono la chirurgia convenzionale e la chirurgia mini-invasiva laparoscopica. La chirurgia "*nerve sparing*" viene effettuata quando possibile per aumentare la probabilità di preservare una normale funzione sessuale. Il trattamento radioterapico può essere erogato mediante due differenti modalità: a fasci esterni e brachiterapia. Nella 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. Vengono utilizzati impianti permanenti a basse dosi che gradualmente rilasciano radiazioni nel corso del tempo. Il trattamento di brachiterapia da solo 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, ossia con un rischio di recidiva locale superiore al 40%, può essere indicato un trattamento radioterapico esterno e/o una terapia di deprivazione androgenica o 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 orchietomia bilaterale, o 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>.

Il ricorso all'ormonoterapia in prima linea consente solitamente di ottenere un controllo della malattia per un tempo compreso tra i 18 ed i 24 mesi. Per i pazienti in progressione dopo deprivazione androgenica, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili comprendono l'ormonoterapia di seconda linea o la chemioterapia con docetaxel. Il docetaxel trisettimanale in combinazione con corticosteroidi rappresenta ad oggi lo standard nella malattia ormonorefrattaria determinando un aumento in sopravvivenza. Fino a poco tempo fa, le opzioni terapeutiche per i pazienti con malattia metastatica in progressione con docetaxel erano piuttosto limitate. Il mitoxantrone, gli steroidi o farmaci chemioterapici alternativi (extramustina, navelbina, paclitaxel, 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>. Grazie al beneficio clinico dimostrato, sia il cabazitaxel che l'abiraterone acetato rappresentano oggi una nuova opzione terapeutica nel trattamento dei pazienti affetti da tumore della prostata metastatico dopo fallimento del docetaxel.

## Bibliografia

1. Cauchi C, Saracino B, Lopez M, Bonadonna G, Carcinoma della prostata. In Lopez M, *Oncologia Medica Pratica*. Società Editrice Universo, Roma, III Edizione, 2010, 1985-2015.
2. Patel AR, Klein EA. Risks for prostate cancer. *Nat Clin Pract Urol* 2009; 6: 87-95.
3. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research, Washington D.C. 2007, pp.305-9.
4. Brawley OW, Prostate cancer screening: is it a teachable moment? *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1295-7.
5. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1310 - 19.
6. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. Screening and prostate-cancer mortality in a randomized European study. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1320 - 28.
7. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, Kwiatkowski M, Lujan M, Lilja H, Zappa M, Denis LJ, Recker F, Páez A, Määttänen L, Bangma CH, Aus G, Carlsson S, Villers A, Rebillard X, van der Kwast T, Kujala PM, Blijenberg BG, Stenman UH, Huber A, Taari K, Hakama M, Moss SM, de Koning HJ, Auvinen A; ER-SPC Investigators Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med*. 2012 Mar 15; 366(11): 981-90.
8. AIOM, Linea Guida, Carcinoma della prostata, 2009, [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 Oct 7; 351(15): 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.

## C. Polmone

### Fattori di rischio

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

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

## Incidenza

Nel 2012 sono attese 38.500 nuove diagnosi di tumore del polmone, delle quali un quarto 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 3</sup>. Si calcola che attualmente 1 uomo su 9 ed una donna su 36 possa sviluppare un tumore del polmone nel corso della vita<sup>Tabella 1</sup>. Nel nostro Paese le neoplasie del polmone nei maschi, nel periodo 2006-2008, sono state marginalmente più incidenti nelle regioni settentrionali (72,9 casi/100.000 abitanti) rispetto a quelle centrali (63,8 casi/100.000 abitanti) e a quelle meridionali (65,4/100.000 abitanti). Nelle donne, invece, il divario di incidenza fra le regioni settentrionali e quelle meridionali è molto più marcato con un tasso di 22,1 casi/100.000 abitanti al Nord, di 18,0/100.000 abitanti al Centro e di 13,3/100.000 abitanti al Sud<sup>Tabella 13-14</sup>. I casi diagnosticati nel periodo 2006-2008 con conferma cito-istologica costituiscono circa tre quarti della casistica: di questi il 36% è rappresentato da adenocarcinomi (33% tra gli uomini e 46% tra le donne), il 23% da carcinomi squamosi (26% tra gli uomini e 12% tra le donne), il 12% da tumori a piccole cellule, il 2% da tumori a grandi cellule, la quota restante da altre e non specificate morfologie. Il previsto invecchiamento della popolazione italiana e il conseguente aumento della prevalenza di soggetti in fasce di età più avanzate e più a rischio di sviluppare neoplasie comporterà un aumento di nuove diagnosi di tumori del polmone. Si stima, pertanto, che saranno circa 45.200 i nuovi casi nel 2020 e 52.200 nel 2030<sup>Tabella 7</sup>. Il tumore del polmone è relativamente meno frequente fra i maschi con età inferiore a 49 anni (circa 6% di tutte le diagnosi di tumore). Esso rappresenta il terzo tumore per incidenza, dopo i carcinomi della prostata e del colon-retto, nei soggetti fra i 50 ed i 69 anni (14%) ed il secondo, preceduto dal carcinoma della prostata, in quelli al di sopra dei 70 anni (17%). Nelle donne, ove è molto raro prima dei 49 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 8</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 modesta diminuzione di incidenza negli uomini (in relazione ad una altrettanto modesta riduzione dell'abitudine al fumo), più accentuata a partire dal 1998 (-2,9%/anno) che rispetto ai circa 120 nuovi casi/100.000 dei primi anni '90 si stima porterà a circa 80/100.000 nel 2010<sup>3</sup>. A questa tendenza fa purtroppo riscontro un aumento dei nuovi casi tra le donne (+1,8%/anno nell'ultimo ventennio)<sup>Tabella 12, Figure 12a-b</sup>.

## Mortalità

Nel 2012 sono attese 34.500 morti per tumore del polmone. Nel corso della vita un uomo ogni 10 ed una donna ogni 43 corrono, secondo gli attuali dati, il rischio di morire per tumore del polmone<sup>Tabella 6</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 (11% del totale delle morti)<sup>Tabella 4</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 26% 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'11% ed il 14%) e la terza causa nelle ultrasessantenni (10%)<sup>Tabella 5</sup>. I tassi di mortalità osservati nelle varie aree geografiche nazionali evidenziano, al pari dei dati di incidenza, un gradiente Nord-Sud con un tasso per 100.000 abitanti maschi di 64,0 al Nord, di 54,5 al Centro e di 58,9 al Sud, e un tasso per 100.000 abitanti femmine, rispettivamente, del 17,0, 13,2 e 11,7<sup>Tabella 15</sup>. Anche per la mortalità l'analisi degli andamenti temporali conferma un decremento nei maschi a partire dal 1991 (-2,2%/anno) e un costante incremento nelle femmine (+1%/anno nel periodo 1986-2008). 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 12</sup>.

Figure 12a-b

### Sopravvivenza

La percentuale di sopravvissuti a 5 anni fra i malati di tumore del polmone è sostanzialmente imm modificata nel tempo fra il quinquennio 1995-99 e il quinquennio 2000-2004, attestandosi intorno al 12% negli uomini ed al 16% tra le donne<sup>Tabella 9a-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 72% tra gli uomini e 38% e 75% tra le donne<sup>Tabella 10</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 17</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>Figure 5-6</sup>. In conseguenza della prognosi di queste lesioni 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 ultrasessantacinquenni) 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 18</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 11</sup>.

### Diagnosi precoce

Gli esami diagnostici di semplice esecuzione, quali la radiografia del torace e l'esame citologico dell'espettorato, hanno dimostrato una scarsa sensibilità e non sono stati capaci di produrre una significativa riduzione della mortalità<sup>4</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>5</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, recentemente pubblicati, hanno per la prima volta evidenziato una riduzione del 20% del rischio di morte nei partecipanti sottoposti alla TAC spirale<sup>6</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, 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 quali gli antiangiogenetici e gli inibitori della attività del recettore per Epithelial Growth Factor (EGFR).

#### 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<sup>7</sup>. La radioterapia viene impiegata con intento curativo nei pazienti con tumori localizzati non candidabili alla chirurgia. Nei pazienti in stadio IIIB la radioterapia viene utilizzata in associazione alla chemioterapia<sup>7</sup>. La chemioterapia con la associazione di un platino-derivato e farmaci di cosiddetta nuova generazione (taxani, gemcitabina, vinorelbina, pemetrexed) è lo standard di trattamento dei pazienti con metastasi. Una metanalisi pubblicata nel 2008, ha confermato che la chemiote-

rapia produce un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza rispetto alla terapia di supporto<sup>8</sup>. Il confronto fra le varie combinazioni non ha evidenziato un maggior risultato in termini di risposta obiettiva o di sopravvivenza determinato da alcuno degli schemi testati: la sopravvivenza mediana dei pazienti trattati con chemioterapia è da tempo attestata sugli otto-dieci mesi e la sopravvivenza mediana libera da progressione intorno ai cinque mesi<sup>9</sup>. Nella scelta del secondo farmaco da associare al derivato del platino è stata recentemente messa in rilievo la migliore attività del pemetrexed nei tumori ad istologia non squamosa<sup>10</sup>. Indubbiamente i più importanti risultati ottenuti negli ultimi anni nella terapia dei tumori del polmone sono stati ottenuti con le terapie a bersaglio molecolare. Interessanti prospettive in termini di aumento della sopravvivenza sono state evidenziate da studi di associazione di chemioterapia con l'antiangiogenetico bevacizumab e l'anticorpo monoclonale anti EGFR cetuximab<sup>11-12</sup>. È stato dimostrato che la presenza di mutazioni a livello dell'esone 19 o 21 del gene codificante per EGFR predicono elevati tassi di risposta (intorno al 70%) e sopravvivenze mediane superiori a 20 mesi agli inibitori di tirosinchinasi gefinitib ed erlotinib<sup>13-14</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 gefinitib o erlotinib alla chemioterapia standard a base di platino, come trattamento di prima linea nei pazienti con mutazione del gene per EGFR. È stato dimostrato un vistoso e statisticamente significativo aumento 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>15-16</sup>. La presenza del gene di fusione ALK-EML4, presente in circa il 4% di pazienti con tumore del polmone non small cell, soprattutto con adenocarcinomi, è predittivo di elevata risposta all'inibitore di ALK crizotinib<sup>17</sup>.

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

La chemioterapia da sola o in associazione alla radioterapia rappresenta, ancora oggi, il trattamento di scelta determinando un elevato tasso di remissioni di malattia. Una sopravvivenza libera da malattia superiore a cinque anni è raggiungibile nel 10% dei pazienti con malattia limitata. Nei pazienti con malattia estesa la sopravvivenza mediana si attesta intorno ai 7-10 mesi senza miglioramenti ottenuti nell'ultimo decennio<sup>18</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. MR. Current status of screening for lung cancer. *Chest Surg Clin North Am* 1994; 4: 1.
5. Lopes Pegna A et al. Design, recruitment and baseline results of the ITALUNG trial for lung cancer screening with low-dose CT. *Lung Cancer* 2009; 64(1): 34-40.
6. The National Lung Screening Trial Research Team . Re-

- duced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening *N Engl J Med* 2011; June 29, 2011, at NEJM.org.
7. Schrupp et al. Non small cell lung cancer . In DeVita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer: Principles & Practice of Oncology*, 9e.2011; cap 75:799-847
  8. 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(28): 4617.
  9. Schiller JH et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced Non-Small-Cell lung Cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92-98.
  10. 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(1): 64-70.
  11. Sandler A et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17167137> 2006;355(24): 2542-50.
  12. Pirker R et al.Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet* 2009 2; 373(9674): 1525-31.
  13. 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(13): 4493-98
  14. Rosell R et al.Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer *N Engl J Med* 2009; 361: 958-67.
  15. 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.
  16. Rosell R et al. Erlotinib versus chemotherapy (CT) in advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) patients (p) with epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations: Interim results of the European Erlotinib Versus Chemotherapy (EURTAC) phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 29: 2011 (suppl; abstr 7503).
  17. Kwak EL et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 1693-703.
  18. 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

## D. Colon e retto

### Fattori di rischio

Circa l'80% dei carcinomi del colon-retto insorge a partire da lesioni precancerose (adenomi con componente displastica via via crescente). Gli stili di vita e la familiarità sono da tempo chiamati in causa quali fattori di aumento del rischio di incidenza di queste lesioni. Tra i primi spiccano fattori dietetici quali il consumo di carni rosse e di insaccati, farine e zuccheri raffinati, il sovrappeso e la ridotta attività fisica, il fumo e l'eccesso di alcol<sup>1</sup>. Una protezione, oltre al controllo dei citati fattori di rischio, è conferita dal consumo di frutta e verdure, carboidrati non raffinati, vitamina D e calcio e dalla somministrazione di antinfiammatori non steroidei a dosi appropriate per lungo tempo<sup>2</sup>. Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa<sup>3,4</sup>. Circa un terzo dei tumori del colon-retto presenta caratteristiche di familiarità ascrivibile a suscettibilità ereditarie<sup>5</sup>: solo una parte di questo rischio familiare (2-5%) è riconducibile a sindromi conosciute 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 2012. Tra i maschi si trova al terzo posto, preceduto da prostata e polmone (14% di tutti i nuovi tumori), nelle femmine al secondo posto, preceduto dalla mammella, con 14%<sup>Tabella 3</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 15% negli uomini e tra il 5 e il 17% nelle donne<sup>Tabella 8</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. Al netto dell'effetto età, questo tumore conferma il trend in crescita nei maschi (solo però nelle localizzazioni coliche), mentre nelle femmine appaiono stabili sia le forme coliche che quelle rettali<sup>Tabella 12</sup>. L'andamento temporale per gli uomini è passato da un +2,1%/anno degli anni '80-90 a +0,7%/anno dell'ultimo decennio in studio, mentre nelle donne l'aumento (+0,7%/anno) appare omogeneo per tutto il ventennio esaminato<sup>Figure 8a-b</sup>. I confronti geografici nazionali mostrano un gradiente, che si sta tuttavia attenuando, dal Nord-Centro verso il Sud sia nei maschi (Sud -20% rispetto al Nord-Centro) che nelle femmine (Sud -10%)<sup>Tabella 13-14</sup>, anch'esso coerente con la diversa presenza dei fattori precedentemente indicati. Da ciò le ragioni che fanno stimare un ulteriore aumento dei casi nei prossimi decenni (rispetto al 2012 +10% nel 2020 e +27 nel 2030)<sup>Tabella 7</sup>.

## Mortalità

Sulla base della situazione attuale si prevedono per il 2012 quasi 20.000 decessi per carcinoma del colon-retto (di cui il 55% negli uomini), neoplasia al secondo posto nella mortalità per tumore (11% nei maschi, 12% nelle femmine)<sup>Tabella 4</sup>, e tra il secondo e terzo posto nelle varie età della vita<sup>Tabella 5</sup>. Dagli anni '80 la mortalità per questa patologia è in moderato calo sia per i maschi (-0,8%/anno, che per le femmine (-1,5%)<sup>Tabella 12, Figure 8a-b</sup>. Si è ridotto il gradiente Nord-Centro-Sud: nelle regioni settentrionali, centrali e meridionali 25,5/24,0/22,0 maschi e 14,4/14,7/13,9 femmine ogni 100.000 abitanti/anno muoiono per cancro coloretale (dati standardizzati per età)<sup>Tabella 15-16</sup>.

## Sopravvivenza

Il carcinoma del colon-retto presenta una prognosi sostanzialmente favorevole: il 58% dei pazienti incidenti nei primi anni 2000 risulta in vita a 5 anni dalla diagnosi, con una moderata tendenza all'aumento rispetto ai quinquenni precedenti<sup>Tabella 9a-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 10</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 17</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 5</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 NO, 598 nel NE, 639 nel Centro) rispetto al Sud (317/100.000) <sup>Tabella 18</sup>. Un modesto aumento di prevalenza è stato osservato nell'ultimo decennio rispetto agli anni 90 <sup>Tabella 11</sup>.

### Diagnosi precoce

Il programma di screening del colon-retto è indirizzato a uomini e donne dai 50 ai 69 anni di età: è 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.

### Terapia

La chirurgia è il più comune trattamento per il carcinoma del colon-retto<sup>9</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>10,11</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>12</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>13</sup>. L'introduzione di nuovi farmaci biologici mirati su bersagli cellulari (bevacizumab, cetuximab e panitumumab) e l'individuazione dello stato mutazionale dell'oncogene KRAS come test predittivo di risposta agli anticorpi monoclonali anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) ha determinato un significativo miglioramento dell'efficacia clinica dei trattamenti<sup>14-18</sup>. In un recente 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>19</sup>. Un ulteriore progresso è stato ottenuto con l'introduzione della chirurgia delle metastasi epatiche (e polmonari). Nei pazienti con metastasi epatiche recabili alla diagnosi o divenute reseccabili dopo chemioterapia di "conversione", la resezione delle metastasi permette una "lungo sopravvivenza" nel 15% dei pazienti operati<sup>20</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 pre-operatoria rappresenta lo standard di trattamento, riducendo in maniera statisticamente significativa l'incidenza di recidive locali<sup>21-24</sup>. L'introduzione dell'oxaliplatino in combinazione con la fluoroprimidina 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>25-28</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.

## Bibliografia

- Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2029-43.
- Marshall JR. Prevention of colorectal cancer: diet, chemoprevention and lifestyle. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37:73-82.
- Freeman HJ. Colorectal cancer risk in Crohn disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14:1810-11.
- Mellemkjaer L, Olsen JH, Frisch M., et al. Cancer in ulcerative colitis. *Int J Cancer* 1995; 60: 330-33.
- 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.
- Ponz De Leon M, Benatti P, Rossi G et al. Epidemiology of tumors of the colon and rectum. Ed. Ufficio Attività Grafiche, Modena 2006.
- Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044-58.
- Butterworth AS, Higgs JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006; 42: 216-27.
- AIOM, Linea Guida, Carcinoma del colon-retto, 2010, [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
- 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.
- 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 NO16968 (XELOXA). ASCO GI 2012, Abstract 388
- Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, et al: Randomized

- phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 3117-25.
13. 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.
  14. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al, Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al: Randomized, phase III study of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX-4) compared with FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:4697- 75.
  19. Grothey A, Sobrero A., Siena S, et al: Results of a phase III randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial (CORRECT) of regorafenib plus best supportive care (BSC) versus placebo plus BSC in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) who have progression after standard therapies. ASCO GI 2012, Abstract LBA385
  20. 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.
  21. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al: Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*; 351: 1731-40.
  22. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al: Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFC0 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-5.
  23. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al: Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-23.
  24. Hofheinz R, Wenz FK, Post S, et al: Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU)-based (neo)adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): Long-term results of a randomized, phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: Abstract 3504
  25. 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-Prodigie 2. *J Clin Oncol* 2010; 28:1638-44.
  26. 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.
  27. Roh MS, Yothers GA, O’Connell MJ, et al: The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *J Clin Oncol*, 2011; 29: Abstract 3503
  28. Roedel C, Becker H, Fietkau R, et al: Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fluorouracil and oxaliplatin versus 5-fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: First results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29: Abstract 3505

## E. 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 13.600 nuovi casi di carcinoma gastrico sono attesi nel 2012, attualmente al quinto posto in ordine di incidenza tra gli uomini ed al sesto tra le donne (5% di tutti i tumori nei maschi, 4% nelle femmine)<sup>Tabella 3</sup>. Questo ordine di frequenza è per la quasi totalità da attribuire all'incidenza in età avanzata (oltre i 75 anni)<sup>Tabella 8</sup>. Si tratta di una forma tumorale la cui frequenza è in calo da tempo in entrambi i sessi<sup>Tabella 12</sup>; -3,4% all'anno nell'ultimo ventennio esaminato<sup>Figure 7a-b</sup>. La presenza in Italia di un'area geografica tradizionalmente ad alto rischio (Appennino tosco-romagnolo e marchigiano) e di abitudini dietetiche protettive al Sud condizionano le differenze territoriali osservate. Rispetto ad un'incidenza annuale al Nord di 23,2 casi/100.000 abitanti nei maschi e di 11,6 nelle femmine, il Centro presenta un aumento del 6% negli uomini e del 7% nelle donne, mentre il Sud fa registrare riduzioni rispettivamente del 33% e del 39%<sup>Tabella 13-14</sup>. Se i tassi di incidenza rimanessero invariati, considerando la tendenza all'invecchiamento della popolazione italiana, osserveremmo un complessivo aumento dei casi nel prossimo futuro, rispetto alle stime 2012 (+34% nel 2020 e +55% nel 2030<sup>Tabella 7</sup>).

### **Mortalità**

Nel 2012, sulla base dei dati attuali, sono attese oltre 11.000 morti per questa neoplasia (delle quali il 62% nei maschi). Con il 7% tra i decessi per tumore nei maschi e il 6% nelle femmine il carcinoma gastrico occupa il quinto posto in entrambi i sessi<sup>Tabella 4</sup>, con una presenza più incisiva nell'età medio-avanzata<sup>Tabella 5</sup>. Negli ultimi 20 anni la tendenza del fenomeno appare in netta diminuzione (-4,4%/anno nei maschi, -4,3% nelle femmine) analogamente e in misura maggiore di quanto avviene per l'incidenza<sup>Tabella 12, Figure 7a-b</sup>. A livello nazionale i tassi più alti si osservano, coerentemente con i dati di incidenza, al Centro-Nord<sup>Tabella 15</sup>, mentre le Regioni meridionali appaiono nettamente più protette (-34% nei maschi, -27% nelle femmine)<sup>Tabella 16</sup>.

### **Sopravvivenza**

Per la coorte di casi insorti nel 2000-2004 la sopravvivenza per carcinoma gastrico si conferma bassa (28% a 5 anni nei maschi, 31% nelle femmine) e in modesto aumento rispetto ai periodi precedenti<sup>Tabella 9a-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 32% e 95% tra gli uomini e 39% e 92% tra le donne<sup>Tabella 10</sup>. Tra le diverse aree geografiche italiane non si osservano sostanziali differenze di sopravvivenza<sup>Tabella 17</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 5</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 NO, 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 11</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 venne riscontrato 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 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 valuta regime di cetuximab più cisplatino/capecitabina rispetto alla sola chemioterapia ha concluso il reclutamento ed i risultati sono attesi per il 2012-2013.

## Bibliografia

1. Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. Etiopathogenesis of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006; 95: 218-24.
2. 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.
3. Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer – clinical management. *Best Pract Res Gastroenterol* 2006; 20: 735-43.
4. Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36: 873-80.
5. AIOM, Linea Guida, Carcinoma dello stomaco, 2010, [www.aiom.it](http://www.aiom.it)
6. Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenburg 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
7. 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
8. 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
  9. 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.
  10. 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.
  11. Lee J, Lim DH, Kim S, et al: Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; 3: 268-73
  12. 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.
  13. 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.
  14. 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.
  15. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36-46.
  16. 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.
  17. 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.

## F. 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 un rischio di incidenza da doppio a triplo rispetto ai non fumatori, è stata identificata una relazione dose-risposta e ben documentata è la diminuzione del rischio in rapporto alla cessazione del fumo<sup>1,2</sup>. La proporzione di carcinoma pancreatico attribuibile al fumo è dell'ordine del 20-30% nei maschi e del 10% nelle femmine<sup>3</sup>. Altri fattori di rischio sono chiamati in causa per la frazione dei tumori non spiegabili dalla diffusione del fumo e di altre modalità di assunzione del tabacco: fra questi i fattori dietetici. L'obesità, la ridotta attività fisica, l'alto consumo di grassi saturi e la scarsa assunzione di verdure e frutta fresca sono correlati ad un più alto rischio di contrarre la malattia<sup>4,5</sup>. È presente, anche se meno marcata, l'associazione con il consumo di alcol, mentre il rischio da consumo di caffè, proposto da alcuni studi del passato, non è stato in seguito confermato. Tra le patologie d'organo, la pancreatite cronica è considerata una condizione di rischio per questi tumori (fino a 10 volte e più rispetto alla popolazione generale), così come il diabete mellito (1,5-2 volte) e la pregressa gastrectomia (3-5 volte)<sup>6</sup>. Fino al 10% dei pazienti con tumori pancreatici evidenziano una storia familiare, che in alcuni casi è possibile spiegare nel contesto di sindromi note: la sindrome di Peutz Jeghers (rischio di oltre 100 volte)<sup>7</sup>, la "sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma" (20-30 volte)<sup>8</sup>, la mutazione germline del gene BRCA-2 (3-10 volte)<sup>9</sup>, la pancreatite ereditaria (10 volte)<sup>10</sup>, e la sindrome di Lynch. Anche la presenza di varianti dei

loci genomici dei gruppi sanguigni ABO (in particolare nei gruppi non 0) hanno mostrato una maggiore tendenza a sviluppare tumori pancreatici.

### **Incidenza**

Nel 2012 sono attesi quasi 11.500 nuovi casi, circa il 3% di tutti i tumori incidenti tra maschi e femmine. Solo nelle donne oltre i 75 anni il carcinoma pancreatico è compreso tra i cinque tumori più frequenti (V posto, 5% dei casi) <sup>Tabella 8</sup>. L'andamento temporale dell'incidenza di questa neoplasia, al netto delle variazioni di età nella popolazione, è in crescita sia nei maschi che nelle femmine (rispettivamente +1% e +1,3%/anno) <sup>Tabella 12, Figure 11a-b</sup>. Netto anche per questa malattia il gradiente Nord-Sud: rispetto all'Italia settentrionale il Centro mostra livelli di incidenza pari a -23% nei maschi e a -27% nelle femmine, il Sud pari a -12% e -21% rispettivamente <sup>Tabella 13-14</sup>.

Nei prossimi decenni è atteso un moderato aumento dei nuovi casi di malattia, passando dagli 11.400 nel 2012 ai 12.700 nel 2020 ai 14.600 nel 2030 <sup>Tabella 7</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 4</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 5</sup>. L'andamento nel tempo fa osservare una lieve, ma costante tendenza all'incremento negli ultimi 20 anni (+0,4%/anno negli uomini, +0,6% nelle donne) <sup>Tabella 12, Figure 11a-b</sup>. Le Regioni del Nord mostrano livelli superiori di mortalità (13,3 casi x 100.000 abitanti/anno negli uomini, 9,5 nelle donne) nei confronti del Centro Italia (rispettivamente -16% e -23%) e del Meridione (-11% e -24%) <sup>Tabella 15-16</sup>.

### **Sopravvivenza**

Si tratta com'è noto di una delle neoplasie a prognosi più sfavorevole: solo il 5% degli uomini e il 6% delle donne risultano vivi a 5 anni, senza sensibili scostamenti di prognosi negli ultimi 20 anni <sup>Tabella 9a-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 22% per i pazienti vivi a un anno dalla diagnosi e al 65% e 80% rispettivamente a 3 e 5 anni dalla diagnosi <sup>Tabella 10</sup>. Non si osservano differenze significative tra le diverse aree geografiche nazionali <sup>Tabella 17</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 5</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 NO e al NE, 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. 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>16</sup>. In quattro ulteriori studi di fase III che hanno valutato la combinazione di gemcitabina con farmaci biologici (cetuximab, bevacizumab, aflibercept e axitinib) rispetto alla sola gemcitabina non è stato evidenziato alcun vantaggio in sopravvivenza con l'introduzione del farmaco biologico<sup>17-19</sup>.

### Bibliografia

1. Iodice S, Gandini S, Maisonneuve P, et al. Tobacco and the risk of pancreatic cancer: a review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg* 2008; 393: 535-45.
2. Vrieling A, Bueno-de Mesquita HB, Boshuizen HC et al. Cigarette smoking, environmental tobacco smoke exposure and pancreatic cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2010; 126:2394-403.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs in the evaluation of the carcinogenic risks to humans Vol. 83: Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC, Lyon, France 2004.
4. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research (eds). Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. Second Expert Report. AICR, Washington DC, 2007.
5. Arslan AA, 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, 2009, [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; 297:267-277.
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. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al: Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1960-66.
17. 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.
18. 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.
19. 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: 356-6220.

## G. 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-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

12.800 i nuovi casi attesi nel 2012, il 3,5% 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 stabile nei due sessi dalla metà degli anni '90, al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione<sup>Tabella 12, Figure 10a-b</sup>. Come premesso e contrariamente alla maggior parte delle neoplasie, questo tumore presenta un'insorgenza superiore al Sud, che presenta rispetto al Nord valori pari ad un +17% nei maschi e a +65% nelle femmine. Il Centro si caratterizza per un'incidenza più bassa sia rispetto al Nord (-39% negli uomini e -19% nelle donne) che al Sud<sup>Tabella 13-14</sup>. Se i tassi di incidenza rimanessero invariati, considerando la tendenza all'invecchiamento della popolazione italiana, osserveremmo un complessivo aumento dei casi nel prossimo futuro, rispetto alle stime 2012 (+12,5% nel 2020 e +30% nel 2030)<sup>Tabella 7</sup>.

### Mortalità

Rientra tra le prime 5 cause di morte per tumore solo nei maschi (7%)<sup>Tabella 4</sup>, ma è al terzo posto (8%) nella fascia di età 50-69 anni<sup>Tabella 5</sup>. La mortalità nei maschi presenta un decremento a partire dai primi anni '90 (-1,6%/anno), mentre nelle femmine si osserva una tendenza alla diminuzione (-1,3%/anno) costante per tutto il periodo esaminato<sup>Tabella 12, Figure 10a-b</sup>. In controtendenza rispetto al gradiente Nord-Sud di molte neoplasie, e analogamente all'incidenza, anche la mortalità per epatocarcinoma risulta più alta al Sud (20,3 decessi x 100.000 abitanti/anno nei maschi, 8,1 nelle femmine), rispetto al Centro e al Nord<sup>Tabella 15-16</sup>.

### Sopravvivenza

Il 15% dei maschi e il 12% delle femmine che hanno contratto queste neoplasie nella prima metà degli anni 2000 risultano ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi. Rispetto ai quinquenni precedenti la speranza di vita appare proporzionalmente migliorata, sia pure nel contesto di una malattia comunque a prognosi infausta<sup>Tabella 9a-b</sup>. La probabilità di sopravvivere per ulteriori 5 anni aumenta progressivamente nei pazienti vivi a 1, 3 e 5 anni (20%, 37% e 48% rispettivamente), simmetricamente al rischio di decesso che, massimo nel primo anno, tende a decrescere poi sensibilmente<sup>Tabella 10</sup>. Come in altre neoplasie a prognosi severa, non si osservano significative differenze in ambito nazionale<sup>Tabella 17</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 5</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 NO e nel NE, 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 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). 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>9</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 J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Sem Liv Dis* 1999; 19:329-338.
8. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al; SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-390.
9. 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, Abstr 4008

## H. 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 BRCA-1 e BRCA-2. Il gene BRCA-1 risulta mutato nel 5% delle pazienti con insorgenza del cancro entro i 70 anni e complessivamente intorno a tale età la mutazione congiunta di BRCA-1 e BRCA-2 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 pazienti con mutazioni di BRCA-1 e BRCA-2<sup>7</sup>. Per quanto riguarda *i tumori stromali dei cordoni sessuali* è segnalata in letteratura un'associazione con infertilità e assunzione di agenti inducenti l'ovulazione per i tumori a cellule della granulosa<sup>8,9</sup> e un'associazione tra la sindrome di Peutz-Jaegers 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 2012, quasi il 3% del totale dei tumori diagnosticati tra le donne. Si stima che nel corso della vita 1 donna ogni 75 sviluppi un carcinoma ovarico<sup>Tabella 1</sup>. L'incidenza del tumore dell'ovaio mostra una modesta riduzione dalla metà degli anni '90, al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione<sup>Tabella 12, Figura 16</sup>. Questo tumore

presenta un gradiente Nord-Sud: rispettivamente sono diagnosticati al Nord 12,1, al Centro 10,1 e nel Meridione 9,7 casi ogni 100.000 donne/anno <sup>Tabella 13</sup>. Ai livelli attuali di incidenza, per il concomitante progressivo invecchiamento della popolazione, si possono stimare circa 5.400 casi diagnosi nel 2020 e circa 5.900 nel 2030 <sup>Tabella 7</sup>.

### **Mortalità**

Il carcinoma ovarico rientra tra le prime 5 cause di morte per tumore solo tra le donne in età 50-69 (7% del totale dei decessi) <sup>Tabella 5</sup>. La mortalità presenta un andamento sostanzialmente stabile nel tempo <sup>Tabella 12, Figura 16</sup>. Anche per la mortalità questo tumore presenta un gradiente Nord-Sud: rispettivamente si osservano al Nord 7, al Centro 6,1 e nel Meridione 5,2 decessi ogni 100.000 donne/anno <sup>Tabella 15</sup>.

### **Sopravvivenza**

L'aggressività e la diagnosi spesso tardiva di questi tumori condizionano la prognosi: il 41% delle donne che hanno contratto un tumore dell'ovaio nella prima metà degli anni 2000 risultano ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi (72% a 1 anno e 50% a 3 anni). Rispetto ai quinquenni precedenti la speranza di vita appare marginalmente migliorata, + 3 punti percentuali rispetto alle donne che hanno contratto la malattia nella prima metà degli anni '90 <sup>Tabella 9b</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 10</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 17</sup>.

### **Prevalenza**

In Italia risiedono 37.826 donne con pregressa diagnosi di tumore dell'ovaio, il 2,5% di tutte le pazienti con tumore <sup>Figura 6</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 (310/100.000). Si osservano valori simili nel Centro-Nord, (149, 133 e 142/100.000 sono le proporzioni osservate rispettivamente nel NO, nel NE e nel Centro) mentre sono inferiori quelli del Meridione (98/100.000) <sup>Tabella 18</sup>. Analogamente a quanto osservato per incidenza, mortalità e sopravvivenza, anche la prevalenza mostra una sostanziale stabilità nel tempo <sup>Tabella 11</sup>. L'ovaio si trova attualmente al nono posto tra le sedi anatomiche in ordine di prevalenza.

### **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. Tra tutti, il più accreditato è il CA125. La valutazione dell'estensione della neoplasia al peritoneo o a distanza, può essere ottenuta dall'esecuzione di indagini quali la TC. La laparoscopia può essere richiesta nella stadiazione prechirurgica per identificare le pazienti con più elevata probabilità di trarre vantaggio da un trattamento medico preoperatorio.

### Terapia

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

Nelle pazienti affette da tumore ovarico in stadio iniziale (*early ovarian cancer*), con malattia confinata alla pelvi (FIGO I-IIa) una chirurgia radicale è curativa nel 70% dei casi. L'intervento chirurgico in questi stadi prevede l'istero-annessiectomia bilaterale, l'omentectomia infracolica, washing e biopsie peritoneali oltre all'esplorazione del retro peritoneo e dell'area pelvica e 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 rischio di recidiva) 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'èmbèle* 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>, tuttavia promettenti prospettive vengono offerte dall'impiego di 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 nel 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 dello scorso anno ad autorizzare l'impiego del bevacizumab nel trattamento di I linea del carcinoma ovarico delle pazienti in stadio FIGO III e IV in combinazione con carboplatino/paclitaxel. 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). Nel sottogruppo di pazienti platino-sensibili un chirurgia citoriduttiva secondaria ha dimostrato di essere associata ad un miglioramento netto in termini di sopravvivenza globale in caso di radicalità chirurgica giudicabile utilizzando dei 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, 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 ad 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 queste, oltre al bevacizumab, sono state testate 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. Royar J, Becher H, Chang-Claude J. Low-dose oral contraceptives: protective effect on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 95: 370-74
3. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative re-analysis 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. Willemsen 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 Multi-center 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 GOG0 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.

## I. 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 2012 sono attesi circa 11.800 nuovi casi di tumore del rene e delle vie urinarie, 7.800 tra gli uomini (3,8% di tutti i tumori incidenti) e 4.000 tra le donne (2,5%); di questi 9.900 riguardano il rene parenchima, 1.900 le vie urinarie<sup>Tabella 2</sup>. L'incidenza del tumore del rene e delle vie urinarie mostra un andamento stabile tra gli uomini, in lieve aumento tra le donne<sup>Tabella 12, Figure 18a-b</sup>. Questo tumore presenta un gradiente Nord-Sud, con minore incidenza nelle regioni del Centro e del Sud (rispettivamente di -16% e -45% nei maschi e -9% e -48% nelle femmine)<sup>Tabella 14</sup>. Nei prossimi 20 anni è atteso un incremento di questi tumori, con 13.100 casi nel 2020 (+11% vs 2012) e 14.800 nel 2030 (+25% vs 2012)<sup>Tabella 7</sup>.

## Mortalità

I decessi per tumori del rene e delle vie urinarie rappresentano il 2% di tutti i decessi oncologici. La mortalità presenta un andamento in riduzione nel tempo sia tra gli uomini (-1,4% l'anno) sia tra le donne (-1,1% l'anno)<sup>Tabella 12, Figura 18 a-b</sup>. Questo tumore presenta un gradiente Nord-Sud, con valori più elevati nel settentrione sia tra gli uomini che tra le donne<sup>Tabella 15</sup>.

## Sopravvivenza

Il 68% delle persone che hanno contratto un tumore del rene nella prima metà degli anni 2000 risulta ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi. 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 10</sup>. Rispetto ai quinquenni precedenti la speranza di vita appare proporzionalmente migliorata<sup>Tabelle 9a-b</sup>, sebbene relativamente stabile dalla seconda metà degli anni '90. Sostanzialmente uniformi appaiono i valori riscontrati al Nord e Centro Italia (66-69% nei maschi e 68-72% nelle femmine), mentre il Sud presenta livelli leggermente inferiori (maschi 60%, femmine 63%)<sup>Tabella 17</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 6</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 NO, 238 e 142 al NE, 239 e 129 al Centro) mentre sono inferiori quelli del Meridione (95 e 65)<sup>Tabella 18</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. Attualmente non sono riconosciute attività efficaci nella diagnosi precoce.

## Terapia

Oltre il 50% dei pazienti diagnosticati in fase precoce guarisce. Il trattamento

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

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

#### Trattamento adiuvante e neoadiuvante.

I pazienti con malattia localizzata metastatizzano in una percentuale che varia dal 35 al 65%<sup>15</sup>. Ad oggi non esiste una terapia adiuvante standardizzata. Numerosi studi sono in corso per stabilire l'efficacia e la sicurezza di un trattamento adiuvante con farmaci a bersaglio molecolare. Tra questi lo studio S-TRAC (sunitinib vs placebo in pazienti ad alto rischio), lo studio 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). Nel setting neoadiuvante sono state riportate alcune esperienze 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. Sono in corso due studi di fase III che prevedono l'uso di sunitinib. Nello Studio CARMENA senza nefrectomia versus la nefrectomia d'emblée seguita da sunitinib (CARMENA trial), e nello Studio EORTC con sunitinib a precedere versus sunitinib a seguire la nefrectomia. I risultati di questi studi stabiliranno il ruolo della nefrectomia in presenza di malattia metastatica e/o localmente avanzata, nell'era delle terapie a bersaglio molecolare. Prima d'ora il beneficio della nefrectomia a scopo citoriduttivo era stato 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 la interleuchina-2. Alte dosi di interleuchina-2 hanno dimostrato la capacità di indurre risposte complete di lunghissima durata, ma anche tossicità inaccettabili. Pertanto il trattamento deve essere considerato per pazienti in buon performance, soprattutto cardiovascolare e polmonare, e la scelta deve essere guidata sulla base di fattori predittivi di risposta e di sopravvivenza come per esempio la espressione di anidrasi carbonica IX<sup>18</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>19</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>20</sup>, del bevacizumab + interferone  $\alpha$ <sup>21</sup> e del temsirolimus<sup>22</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>23</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. In tutti gli studi la maggior parte dei pazienti era stata sottoposta a nefrectomia. 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>24</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>25</sup>. Attualmente non viene riconosciuta una terza/quarta linea standardizzata dopo fallimento di everolimus.

La principale opzione terapeutica per il **tumore del rene non a cellule chiare** è rappresentata dal temsirolimus<sup>26</sup>, studiato a 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 scarsa efficacia dimostrata in studi storici ( 4-6% di risposte obiettive)<sup>27</sup>. Alcune recenti esperienze hanno dimostrato l'efficacia della gemcitabina, 5-fluorouracile, capecitabina e gemcitabina<sup>28</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 la associazione, tendono all'ottenimento di una strategia terapeutica meno tossica, più efficace, e con minor sviluppo di resistenze<sup>29</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, Belldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol.* 2009; 182:1271-9.
  13. National Comprehensive Cancer Network Guidelines: Kidney Cancer (Version 1.2011). Available at <http://www.nccn.org>.
  14. Blom JH, van Poppel H, Marechal JM, et al. Radical nephrectomy with and without lymph-node dissection: final results of European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) randomized phase 3 trial 30881. *Eur Urol* 2009; 55:28-34.
  15. Lam JS, Belldegrun AS, Figlin RA. Adjuvant treatment for renal cell carcinoma. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7:705-720.
  16. Patard JJ, Thuret R, Raffi A, et al. Treatment with sunitinib enabled complete resection of massive lymphadenopathy not previously amenable to excision in a patient with renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 55: 237-39.
  17. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, et al. Neoadjuvant systemic induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma arial thrombi. *Eur Urol* 2008; 53:845-48.
  18. 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.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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.* May 1 2010; 28:2144-50
  22. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temeirolium, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007; 356:2271-81.
  23. 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
  24. 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.
  25. 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.* Sep 15 2010;116:4256-65.
  26. 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.
  27. Yagoda, A., Abi-Rached, B., Petrylak, D. Chemotherapy for advanced renal- cell carcinoma: 1983-1993. *Sem Oncol* 1995; 22:42-60
  28. 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.* Jun 2000;18:2419-26.
  29. Hutson TE. Targeted therapies for the treatment of metastatic renal cell carcinoma: Clinical evidence. *The Oncologist* 2011;16(suppl 2):14-22.

## J. 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 (pelvi renale e uretere), in famiglie con carcinoma coloretale ereditario non poliposico (sindrome di Lynch)<sup>11,12</sup>.

### Incidenza

Sono circa 24.600 i nuovi casi attesi nel 2012 (circa il 7% di tutti i nuovi casi), 19.500 tra gli uomini (ove occupa il quarto posto tra i tumori incidenti oltre i 50 anni<sup>Tabella 3,8</sup>) e 5.100 tra le donne<sup>Tabella 2</sup>. L'incidenza del tumore della vescica mostra un andamento in riduzione dalla fine degli anni '90 tra gli uomini, in leggero costante aumento tra le donne, al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione<sup>Tabella 12, Figura 19a-b</sup>. Tra gli uomini questo tumore presenta valori di incidenza simili nelle varie aree del Paese: circa 48 casi ogni 100.000 uomini/anno<sup>Tabella 13</sup>. Tra le donne si osservano valori simili al Nord e al Centro (circa 10 casi ogni 100.000 donne/anno), inferiori al Sud (-26%)<sup>Tabella 13,14</sup>. Ai livelli attuali di incidenza, per il concomitante progressivo invecchiamento della popolazione, si possono stimare circa 30.100 casi diagnosticati nel 2020 e circa 35.000 nel 2030<sup>Tabella 7</sup>.

### Mortalità

Rappresenta il 3% del totale dei decessi oncologici, 5% tra gli uomini, 2% tra le donne. La mortalità sia tra gli uomini sia tra le donne presenta un andamento in riduzione<sup>Tabella 12, Figura 19a-b</sup>. Tra gli uomini questo tumore presenta valori di mortalità simili nelle aree del Centro-Nord (circa 10 casi ogni 100.000 uomini/anno), e superiori al Sud (+26% rispetto al Nord)<sup>Tabella 15</sup>. Tra le donne si osservano valori simili nelle varie aree del paese (circa 1,5/2,0 casi ogni 100.000 donne/anno<sup>Tabella 15</sup>).

### Sopravvivenza

Il 77% degli uomini e il 72% delle donne che hanno contratto un tumore

della vescica nella prima metà degli anni 2000 risultano ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi. Rispetto ai quinquenni precedenti, la speranza di vita appare proporzionalmente migliorata<sup>Tabella 9a-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 10</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 17</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 NO, 617 e 161 al NE, 717 e 164 al Centro) mentre sono inferiori (582 e 107) quelli del Meridione<sup>Tabella 18</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 uroTC 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), con intento stadiativo, diagnostico e terapeutico. Una seconda resezione (re-TUR), da effettuarsi 6 settimane circa dopo la prima, è raccomandata in caso di resezione incompleta, assenza di tonaca muscolare all'esame istologico o neoplasia T1 G3. I due terzi circa dei pazienti operati sviluppano una recidiva locale entro 5 anni. Il trattamento chemio- o immuno-terapico endovescicale, graduato sulla base di uno Scoring System sviluppato dall'EORTC (rischio di recidive locali: basso, intermedio, alto) riduce questa percentuale di recidive<sup>13</sup>. La concomitante presenza di carcinoma in Situ (CIS) o il riscontro di neoplasia recidiva/residua alla prima riva-lutazione 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 e ritardi di somministrazione, ma 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 CG (cisplatino e gemcitabina) che ha dimostrato analoghe caratteristiche di efficacia e sopravvivenza ma minore tossicità. Tali risultati sono stati confermati anche ad un follow-up più lungo<sup>22</sup>. Nei pazienti con alterata funzionalità renale, viene spesso impiegato il carboplatino. Numerosi farmaci sono stati testati in studi di seconda linea ma con risultati non molto 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 un recente 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, mate, methylxantines and methylglyoxal. IARC press, Lyon 1991.
9. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. IARC press, Lyon 1999.
10. Aben KK, Witjes JA, Schoenberg MP, et al. Familial ag-

- gregation 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.

## K. Tiroide

### Fattori di rischio

I tumori principali della tiroide sono rappresentati da: 1) carcinoma papilifero: è l'istotipo più frequente, spesso multifocale; 2) carcinoma follicolare: è prevalentemente unifocale; 3) carcinoma midollare caratterizzato dalla presenza di numerose mitosi e positività immunohistochimica 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 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, 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 14.000 i nuovi casi attesi nel 2012 (circa il 4% di tutti i nuovi casi), 3.200 tra gli uomini e 10.900 tra le donne<sup>Tabella 2</sup>. Tra le femmine questo tumore è globalmente al quinto posto in ordine di incidenza (5% di tutti i casi), e al secondo posto sotto i 50 anni di età<sup>Tabelle 3,8</sup>. I casi diagnosticati nel periodo 2006-2008 con conferma cito-istologica costituiscono il 98% della casistica: di questi l'83% è rappresentato da forme papillari (79% 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 andamento in aumento sia tra gli uomini (+5,4 % l'anno), sia tra le donne (+ 7,3% l'anno), al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione<sup>Tabella 12, Figure 20a-b</sup>. In

Italia, fra i fattori esplicativi 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 questo tumore presenta valori di incidenza simili nelle aree del Centro-Nord (circa 7,5 casi ogni 100.000 uomini/anno) e inferiori al Sud (-14% rispetto al Nord)<sup>Tabella 13-14</sup>. Tra le donne si osservano valori simili in tutte le aree del paese (21-23 casi ogni 100.000 donne/anno)<sup>Tabella 13-14</sup>. Nei prossimi anni è attesa una riduzione con assestamento dei casi incidenti<sup>Tabella 7</sup>.

### Mortalità

Rappresenta lo 0,4% del totale dei decessi oncologici. La mortalità per tumore della tiroide mostra un andamento in riduzione sia tra gli uomini (-2,2 % l'anno), sia tra le donne (-3,8% l'anno), al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione<sup>Tabella 12, Figure 20a-b</sup>. Questo tumore non presenta rilevanti differenze in termini di mortalità nelle varie aree del Paese<sup>Tabella 15</sup>.

### Sopravvivenza

Il 90% degli uomini e il 95% delle donne che hanno contratto un tumore della tiroide nella prima 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 10</sup>. Rispetto ai casi diagnosticati negli anni '90 la speranza di vita appare molto migliorata (+10/15 punti percentuali)<sup>Tabella 9a-b</sup>. In Italia si osservano valori simili o superiori rispetto agli altri Paesi<sup>Tabella 19</sup>. La sopravvivenza relativa a 5 anni dalla diagnosi varia per area geografica: 92% il Nord-Est, 91% Nord-Ovest, 89% Centro e 86% Sud.

### Prevalenza

In Italia risiedono 81.131 persone con pregressa diagnosi di tumore della tiroide, delle quali il 78% donne<sup>Figura 6</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 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 NO, 70 e 237 nel NE, 68 e 215 al Centro, 56 e 210 al Sud<sup>Tabella 18</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-color Doppler 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 linfoadenectomia regionale comprende l'asportazione dei linfonodi pretracheali, paratracheali e giugulari omolaterali. La maggior parte degli Autori ritiene opportuno riservare l'indicazione alla linfoadenectomia in pazienti con interessamento linfonodale clinicamente manifesto.

**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 radioiodio trova indicazione la radioterapia convenzionale con finalità palliativa. Un altro possibile campo d'impiego consiste nella palliazione del dolore in caso di localizzazioni ossee sintomatiche. 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 il cisplatino,

l'etoposide e il carboplatino, con tassi di risposta inferiori rispetto alla doxorubicina.

**Ormonoterapia.** La somministrazione di levo-tiroxina (T4) ha come scopo principale la sostituzione ormonale in caso di tiroidectomia totale. Oltre a ciò, l'utilizzo di dosi adeguate di T4 consente di mantenere il TSH a valori soppressi, privando i tumori differenziati di un importante stimolo mitogeno. Si segnala inoltre l'impiego degli analoghi della somatostatina a scopo palliativo nei casi di carcinoma midollare che presentano una diarrea incoercibile.

**Terapia a bersaglio molecolare.** Nei pazienti con malattia metastatica non più responsivi alla terapia radiometabolica, è stato recentemente introdotto l'impiego di nuovi farmaci a bersaglio molecolare, sorafenib e axitinib, si sono dimostrati attivi in studi clinici di fase II nei tumori differenziati (papillare e follicolare)<sup>12</sup>. Il vandetanib ha migliorato in modo significativo la sopravvivenza libera da progressione in pazienti con carcinoma midollare in uno studio di fase III<sup>13,14</sup>.

## Bibliografia

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



# 7 Fonti e metodologia

## 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 32 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. La presenza dei Registri è maggiore nelle aree del nord Italia (NO 41%, NE 69% dei residenti monitorati), rispetto al Centro (26%) e al Sud (32%). Nel complesso oltre 24 milioni di italiani, pari a circa il 40% della popolazione residente totale, vivono in aree dove è presente un Registro tumori di popolazione; la rete italiana dei Registri, in continua espansione, sorveglia attualmente una popolazione tra le più ampie in Europa. Maggiori informazioni sui Registri Tumori in Italia sono disponibili *on-line* ([www.registri-tumori.it](http://www.registri-tumori.it)).

### REGISTRO TUMORI DELL'ALTO ADIGE TUMORREGISTER SÜDTIROL

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

*Guido Mazzoleni, Andreas Bulatko, Esther Hanspeter, 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 Don Sturzo 20, 13900 Biella  
tel: +39 015 3503665 / 3503655 - fax: +39 015 8495222  
epidemiologia@aslbi.piemonte.it, adriagiac@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  
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)  
UO di epidemiologia clinica e descrittiva  
Via delle Oblate 2, Ponte Nuovo, palazzina 28/A  
50141 Firenze,

tel: +39 055 7972508 / +39 055 7972512  
fax: +39 055 7972588  
e.crocetti@ispo.toscana.it  
skype: emanuelecrocetti

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

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

### REGISTRO TUMORI DEL FRIULI VENEZIA GIULIA

c/o IRCCS CRO, Aviano tel: +39 0434 659354  
Direzione Centrale Salute, Trieste  
tel: +39 0434 659354 - fax: +39 0434 659231  
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

SSD epidemiologia descrittiva, IST Istituto nazionale ricerca sul cancro, Genova  
largo Rosanna Benzi 10, 16132 Genova  
tel: +39 010 5737456 - fax: +39 010 5737308  
marina.vercelli@istge.it  
<http://registri.istge.it/index.htm>

*Marina Vercelli, Maria Antonietta Orenco, Claudia Casella, Enza Marani, Antonella Puppo, Maria Vittoria Celesia, Roberta Cogo, Isabella Levrieri, Simone Manenti, Elsa Garrone, Alberto Quaglia*

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 dottor Sergio Vigna, referente regionale dell'RTRL nell'Assessorato alla sanità e la dottoressa Maria Teresa Zunino, 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 / 6553400 - fax: +39 0773 6553499  
registrotumori@ausl.latina.it

*Fabio Pannozzo, Susanna Busco, Ivan Rashid, Valerio Ramazzotti, Maria Cecilia Cercato, Walter Battisti, Isabella Sperduti, Leonarda Macci, Ester Bugliarello, Edvige Bernazza, Lucilla Tamburo, Miriana Rossi, Simonetta Curatella, Carla De Francesco, Silvana Tamburrino*

### REGISTRO TUMORI DI MILANO

ASL di Milano, s.c. di epidemiologia  
 corso Italia 19, 20122 Milano  
 tel +39 02 85782124 / 2114 - fax +39 02 85782128  
 registrotumori@asl.milano.it epidemiologia@asl.milano.it  
 lbisanti@asl.milano.it

*Luigi Bisanti, Mariangela Autelitano, Giorgia Randi, 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  
 rtm@unimore.it  
 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 p.zza San Giovanni, 80031 Bruscianno (NA)  
 tel: +39 081 3174243 / 3174244 / 5190505  
 fax: +39 081 5190505  
 mariofusco2@virgilio.it; skype: mario.fusco57

*Mario Fusco, Caterina Bellatalla, Maria Fusco, Margherita Panico, Carmela Perrotta, Biagio Vassante, Maria Francesca Vitale*

### REGISTRO TUMORI MAMMELLA DELLA PROVINCIA DI PALERMO

Dipartimento di oncologia, ospedale M. Ascoli, Arnas ospedale civico E. Benfratelli, G. Di Cristina e M. Ascoli  
 tel: +39 091 6664347/346/339 - fax +39 091 6664352  
 registrotumori@ospedalecivicopa.org

*Adele Traina, Giuseppe Carruba, Rosanna Cusimano, Rosalba Amodio, Cecilia Dolcemascio, Rosalba Staiti, Maurizio Zarcone*

### 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  
 michiara@ao.pr.it

*Maria Michiara, Francesco Bozzani, Paolo Sgargi*  
 Si ringraziano il professor Enrico Maria Silini, direttore

dell'Istituto di anatomia patologica, Università di Parma, il dottor Alberto Tardini, del laboratorio CERB di Parma e il dottor Giuseppe Ugolotti laboratorio di citologia azienda USL Parma.

### REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI RAGUSA

Dipartimento di prevenzione Azienda sanitaria provinciale (ASP) 7 Ragusa  
 via Dante 109, 97100 Ragusa  
 tel: +39 0932 600055 - fax: +39 0932 682169  
 rtumino@tin.it

*Rosario Tumino, Maria Guglielmina La Rosa, 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, AIRC, Associazione Iblea per la Ricerca Epidemiologica (AIRE) ONLUS, Giovanna Spata e anagrafi comunali provincia di Ragusa.

### REGISTRO TUMORI REGGIANO

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  
 mangone.lucia@asmn.re.it

*Lucia Mangone, Enza Di Felice, Annamaria Pezzarossi, Stefania Caroli, Carlotta Pellegri, Massimo Vicentini, Stefania D'Angelo, Paola Balottari*

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  
 rtr Romagna@irst.emr.it, f.falcini@ausl fo.it

*Fabio Falcini, Americo Colamartini, Lauro Bucchi, Chiara Balducci, Mila Ravegnani, 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  
 regtum@tiscali.it, 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  
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  
rtp@asp.sr.it

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

**REGISTRO TUMORI DI SONDRIO**

ASL della Provincia di Sondrio, Osservatorio epidemiologico  
tel: +39 0342 555845 - fax: +39 0342 555859  
r.tessandori@asl.sondrio.it  
www.asl.sondrio.it/registro\_tumori/

*Roberto Tessandori, Anna Clara Fanetti, Sergio Maspero,  
Cecconami Lorella, Maspero Sergio, Monica Lucia Annulli,  
Elena Moroni, Maria Eugenia Sanoja Gonzalez*

I dati prodotti dal Registro di Sondrio rappresentano la sintesi delle banche dati elettroniche e cartacee (cartelle cliniche, referti, eccetera) che vengono implementate da centinaia di operatori sanitari, sparsi in provincia di Sondrio, in Lombardia, ma anche in tutta Italia, impegnati quotidianamente nella diagnosi e cura dei tumori (spesso ignari di contribuire in tal modo anche alla realizzazione del registro tumori). Un contributo è stato inoltre fornito dall'A.O.V.V. tramite le anatomie patologiche, l'oncologia medica, la radioterapia, l'ematologia e la chirurgia toracica.

**REGISTRO TUMORI PIEMONTE**

Centro di riferimento per l'epidemiologia  
e la prevenzione oncologica (CPO) Piemonte

AOU S.Giovanni Battista - Molinette, Torino  
via S. Francesco da Paola, 31, 10123 Torino  
tel: +39 011 5665355- fax 011 5665362  
roberto.zanetti@cpo.it  
www.cpo.it

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

**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  
silvano.piffer@apss.tn.it

*Silvano Piffer, Maria Gentilini, Roberto Rizzello, Marta Antolini,  
Maddalena Cappelletti, Fernanda Dalsassor*

**REGISTRO TUMORI UMBRO DI POPOLAZIONE**

Dipartimento di specialità medico, chirurgiche e sanità  
pubblica, Sezione di sanità pubblica, Università degli Studi  
di Perugia  
via del Giocchetto, 06100 Perugia  
tel: +39 075 5857366 / 5857335 / 5857329  
fax: +39 075 5857317  
rtupop@unipg.it  
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**

Istituto nazionale per lo ricerca sul cancro (INT)  
via Venezian, 1, 20133 Milano  
tel: +39 02 23902501 / 2502 - fax: +39 02 23902762  
canreg@istitutotumori.mi.it

*Paolo Crosignani, Paolo Contiero, Giovanna Tagliabue,  
Lucia Preto, Andrea Tittarelli, Sabrina Fabiano,  
Anna Maghini, Tiziana Codazzi, Emanuela Frassoldi,  
Daniela Gada, Enrica Costa, 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**

Istituto oncologico Veneto, IRCCS  
passaggio Gaudenzio n.1, 35131 Padova  
tel: +39 049 8215605 - fax: +39 049 8215983  
centro.registrotumoriveneto@unipd.it  
www.registrotumoriveneto.it

*Paola Zambon, 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 di Prevenzione Medico ASL di Brescia  
Via Padova, 11 - 25125, Brescia  
tel: +39 030 3839334/38388546- fax: +39 030 3838044  
registro.tumori@aslbrescia.it, michele.magoni@aslbrescia.it

*Michele Magoni, Anna Adorni, Paolo Andreis, Giuseppe Zani, Francesco Piovani, Ornella Salvi, Maria Puleio, Claudia Gerevini, Fabrizio Speziani, Marina Crisetig, Maria Audenzia Conti*

### REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MACERATA

Scuola di Scienze Mediche Veterinarie, Università di Camerino  
via Gentile III da Varano, 62032 Camerino (MC)  
tel: +39 0737 402403 - fax: +39 0737 402403  
susanna.vitarelli@unicam.it  
www.unicam.it/tumori

*Susanna Vitarelli*

### REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI TRAPANI

Servizio sanitario Regione Sicilia, Dipartimento di prevenzione, Area igiene e sanità pubblica, ASP Trapani  
via Ammiraglio Staiti 95 91100 Trapani  
tel: +39 0923 543036 - fax: +39 0923 26363  
registro.tumori@asltrapani.it

*Giuseppina Candela, Tiziana Scuderi, Barbara Lottero, Michele Ribaudò*

### REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MANTOVA

Dipartimento PAC, Osservatorio epidemiologico ASL Provincia di Mantova - via Dei Toscani, 1, 46100 Mantova  
tel: +39 0376 334508  
registro.tumori@aslman.it

*Paolo Ricci, Linda Guarda, Luciana Gatti, Annalaura Bozzeda, Maria Dall'Acqua, Vanda Pironi*

### 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  
epidemiologia@libero.it

*Antonella Sutura 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  
epiprosal@aslnooro.it

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

### REGISTRO TUMORI DI PALERMO E PROVINCIA

U.O.C. Epidemiologia Clinica con Registro Tumori di Palermo e Provincia - AOUP "Paolo Giaccone" di Palermo - c/o DPT Scienze per la Promozione della Salute Università di Palermo.

Via del Vespro 133, 90127 Palermo  
Tel. +39 091 6553601/3687/3688 - fax +39 091 6553631  
registrotumori@unipa.it  
francesco.vitale@unipa.it

*Francesco Vitale, Rosanna Cusimano, Agnese Guttadauro, Barbara Ravazzolo, Giovanni Bucalo, Carlo Trapani, Raffaella Sunseri, Maria Antonietta Cascio, Maria Angela Brucculeri, Maria Stella Adamo, Rosalba Amodio, Rita Mannino, Alessandro Mistretta, Alessandro Costa, Giuseppa Rudisi*

Si ringraziano per il sostegno e la collaborazione ricevuti la Regione Sicilia, le Aziende Ospedaliere e Sanitarie di Palermo e tutti i colleghi che hanno contribuito all'attività del Registro Tumori.

### REGISTRO TUMORI DELLA ASL DELLA PROVINCIA DI COMO

ASL della Provincia di Como - UOS Registro Tumori e Screening

Via Castelnuovo n. 1 - 22100 Como  
Tel. +39 031370848

registro.tumori@asl.como.it, gola@asl.como.it

*Gemma Gola, Mariangela Corti, Elena Prosperini, Luigi Grandi*

### 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  
segreteria@registrotumoriintegrato.it

*S. Sciacca, S. Schiachchitano, M. Fidelbo, G. Benedetto, E. Vasquez, F. Bella, L. Calabretta, M. Castaing, A. Di Prima, A. Leni, 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-Piemonte di Messina, tutte le Aziende Sanitarie di Catania, Messina, Siracusa ed Enna, le strutture private convenzionate, tutti i Servizi che forniscono i loro archivi di anatomia-patologica e di oncologia, e tutti i medici ed operatori sanitari che a vario titolo hanno contribuito all'attività del Registro Tumori Integrato.

### REGISTRO 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

franco.merletti@unito.it  
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  
deleon@unimore.it, c.digregorio@ausl.mo.it  
<http://www.tumoricolorettali.unimore.it>

*Maurizio Ponz de Leon, Federica Domati, Giuseppina Rossi, Carlo Alberto Goldoni, Federica Rossi, Carmela De Gaetani, Piero Benatti, Luca Roncucci, Carmela Di Gregorio, Monica Pedroni, Annalisa Pezzi, Stefania Maffei, Francesco Mariani, Enrica Borsi*

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  
mario.cocchioni@unicam.it, cristiana.pascucci@unicam.it  
[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), SSD Epidemiologia descrittiva e Registro tumori, SC Epidemiologia e biostatistica, Dip. Epidemiologia e prevenzione. IRCCS, Azienda Ospedale Università San Martino, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro (IST)  
largo Rosanna Benzi, 10, 16132 Genova  
tel: +39 010 5737557 - fax: +39 010 5737336  
valerio.gennaro@istge.it, lucia.benfatto@istge.it

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

Si ringraziano pazienti e colleghi per la convinta collaborazione e la Regione Liguria per il contributo finanziario ed organizzativo.

## 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 del Pool Airtum 2006-2008,  $\text{Rischio cumulativo} = 1 - e^{-(H \cdot \sum T_i / K)}$  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 2012?

Le stime di incidenza per l'anno 2012 sono state prodotte applicando i tassi età, sesso, sede e area specifici del Pool Airtum 2006-2008, proiettati al 2012, alla popolazione italiana residente nell'anno 2012, prevista dall'ISTAT (ipotesi centrale - [www.demo.istat.it](http://www.demo.istat.it)). La proiezione dei tassi 2006-2008 al 2012 è stata ottenuta moltiplicando i tassi di incidenza età-specifici per il relativo coefficiente di cambiamento percentuale medio annuo (APC) pubblicato nella monografia AIRTUM 2009, con livello di dettaglio di sede, sesso, macro-fascia di età e area geografica. 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/>. I diversi metodi utilizzati, l'inclusione o l'esclusione di alcuni tumori (carcinomi cutanei, tumori primitivi successivi al primo), la limitazione a certe fasce d'età, la struttura per età della popolazione a cui sono riferite le stime possono produrre numerosità diverse. In ogni caso le stime hanno un significato indicativo dell'ordine di grandezza di un fenomeno.

### 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 2006-2008, 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.

### Quanti saranno i decessi per tumore in Italia nel 2012?

Le stime di mortalità per il 2012 sono state prodotte applicando i tassi età, sesso, sede e area specifici del Pool Airtum 2006-2008, proiettati al 2012, alla popolazione italiana residente nell'anno 2012, prevista dalla ISTAT (ipotesi centrale - [www.demo.istat.it](http://www.demo.istat.it)). La proiezione dei tassi 2006-2008 al 2012 è stata ottenuta moltiplicando i tassi di mortalità età-specifici per il relativo coefficiente di cambiamento percentuale medio annuo (APC) pubblicato nella monografia AIRTUM 2009, con livello di dettaglio di sede, sesso, macro-fascia di età e area geografica. La mortalità proporzionale è stata calcolata sulla base dei decessi osservati nel Pool Airtum nel periodo 2006-2008, come rapporto tra il numero di decessi relativi ad una specifica patologia sul totale dei decessi oncologici, separatamente per uomini e donne. Il rischio cumulativo di morire è stato calcolato sulla base dei tassi di mortalità età-specifici fino a 84 anni del Pool Airtum 2006-2008,  $\text{Rischio cumulativo} = 1 - e^{-(H \cdot \sum T_i / K)}$  in cui  $T_i$  = tasso specifico per età;  $H$  = ampiezza delle classi d'età;  $\Sigma$  = sommatoria per classi d'età;  $K$  = solitamente 100.000.

### Qual è l'effetto dell'invecchiamento della popolazione sulle diagnosi di tumore?

Il numero di nuovi casi per l'anno 2012 è stato calcolato come descritto nel paragrafo "Quanti nuovi tumori sono diagnosticati in Italia nel

2012?". Il numero di nuovi casi per gli anni 2020 e 2030 è calcolato sotto l'ipotesi che i tassi di incidenza età specifici rimangano costanti (pari a quelli dell'anno 2012), ma in presenza di un continuo invecchiamento della popolazione, quest'ultima sulla base delle previsioni della popolazione ISTAT (ipotesi centrale – [www.demo.istat.it](http://www.demo.istat.it)).

### **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 nel periodo 2000-2004, 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)). È riportata anche la sopravvivenza della casistica diagnosticata nel periodo 1995-1999, pubblicata nella monografia AIRTUM 2007. 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 casi incidenti

dall'anno di inizio dell'attività di registrazione, vivi al 1° gennaio 2006.

### **Gli andamenti temporali**

Sono riportati i dati pubblicati nella monografia Airtum 2009, relativi alla casistica Airtum incidente nel periodo 1998-2005 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 una 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 2008. Per il tumore della prostata, per il quale sono in corso cambiamenti particolarmente evidenti in anni recenti, si è analizzato un pool di registri che avevano dati disponibili nel periodo 1986-2008.

Gli APC sono corredati dagli intervalli di confidenza al 95% e contrassegnati da asterisco se statisticamente significativi.

### **Confronti geografici nazionali**

Sono confrontati i tassi di incidenza relativi alla casistica del Pool Airtum 2006-2008 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 riportati i tassi di incidenza e mortalità standardizzati con metodo diretto (pop. europea) relativi all'area Airtum 2006-2008, ai Paesi Scandinavi (NORDCAN) 2006-2008, all'area statunitense (SEER) 2006 e alla Gran Bretagna 2006-2008 per il totale dei tumori, esclusi i carcinomi della cute, e per le principali sedi.

# 8 Key points

## **Incidenza**

- Si stima che in Italia vi siano nel corso dell'anno 364.000 nuove diagnosi di tumore (esclusi i carcinomi della cute), circa 202.000 (56%) fra gli uomini e circa 162.000 (44%) fra le donne.
- Nel corso della vita circa un uomo su 2 e una donna su 3 si ammalerà di tumore.
- 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 (14%), il tumore del polmone (6%), il tumore del corpo dell'utero (5%) e quello della tiroide (5%)

## **Mortalità**

- I decessi dovuti a tumori maligni saranno quasi 175.000 nell'anno 2012 (99.000 fra gli uomini e 76.000 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 52% fra gli uomini e del 61% 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 vi sono circa 2.250.000 persone che hanno avuto una precedente diagnosi di tumore.
- 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 aumenta fra gli uomini ed è stabile fra le donne, il contemporaneo invecchiamento della popolazione aumenta consistentemente il numero di nuove diagnosi ed il carico diagnostico-terapeutico per il sistema sanitario.

### **Confronti 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. 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 o più elevata rispetto ai Paesi Nord-europei e agli Stati Uniti.
- I valori di sopravvivenza sono sostanzialmente in linea con quelli dei paesi nord Europei e degli Stati Uniti e Australia.







# I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2012

Siamo arrivati, a meno di un anno dalla prima, alla seconda edizione del volume “I numeri del cancro”. Abbiamo pensato di dedicarla a Marco Venturini per la tenacia con cui aveva voluto e realizzato questo progetto e più in generale la collaborazione con AIRTUM. Per AIOM e AIRTUM questa collaborazione non è occasionale e focalizzata semplicemente sulla disponibilità di dati epidemiologici, già elemento comunque di grande rilevanza, ma rappresenta uno dei punti centrali dello sviluppo di un’azione politica non più e non solo rivolta ad aspetti squisitamente scientifici, ma anche sociali ed istituzionali.

Pensavamo e continuiamo a pensare che la conoscenza di un fenomeno come quello del cancro possa aiutare a meglio comprenderlo e contrastarlo. Per fare ciò, come ci eravamo proposti già dalla prima edizione, abbiamo inserito altre neoplasie (ovaio, rene, vescica, tiroide) aumentando la quantità e qualità delle informazioni. Questi dati possono e devono essere utili per tutti coloro che sono coinvolti nella lotta contro il cancro, sia nella gestione dei pazienti che nella programmazione sanitaria.



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