

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2018

I DATI REGIONALI



 **Intermedia** EDITORE

Via Malta 12/B – 25124 Brescia
Tel. 030.226105

intermedia@intermedianews.it – www.medinews.it

Prefazione

L'ottava edizione del volume "I numeri del cancro in Italia" pubblicato nel 2018 nasce dalla collaborazione già consolidata tra AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) ed AIRTUM (Associazione Italiana dei Registri Tumori) alle quali si aggiungono la Fondazione AIOM che apporta il contributo sostanziale dei pazienti Oncologici e delle loro associazioni e più recentemente il PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia), sistema di sorveglianza dell'Istituto Superiore di Sanità la cui funzione è quella di monitorare lo stato di salute della popolazione rilevando abitudini, stili di vita e lo stato di attuazione dei programmi di prevenzione istituiti ed attivati nel nostro Paese.

L'integrazione di questi attori, tutti sensibili per specifiche competenze alle problematiche Oncologiche del nostro Paese, non poteva che partorire uno strumento epidemiologico ed epistemologico di fondamentale importanza per il Sistema Sanitario Nazionale, per il Ministero della Salute, per le Direzioni a questo afferenti, in particolare quelle della Prevenzione, della Programmazione, della Ricerca Scientifica e degli IRCCS, per l'Agenzia Nazionale del Farmaco (AIFA). E non ultimo, naturalmente, per i pazienti oncologici.

Questi ultimi sono infatti i finali beneficiari del miglioramento sostanziale che le informazioni contenute in questo volume potranno generare, qualora adeguatamente utilizzate, in ambito di prevenzione, diagnosi e terapia dei tumori.

Il fine ultimo di questo sforzo intellettuale è infatti quello di migliorare sempre più la sopravvivenza e la qualità di vita dei pazienti oncologici.

Allo stesso tempo le dettagliate informazioni riportate nel testo, gli indici epidemiologici relativi all'incidenza, alla prevalenza, alla percentuale di guarigione ai confronti geografici Nazionali, al monitoraggio delle campagne di screening e molti altri ancora, consentono di verificare l'adequatezza e l'efficacia delle prestazioni erogate dal nostro SSN in ambito oncologico, dalla prevenzione alla diagnosi precoce, alla cura.

Nel 2018 i dati riportati relativi all'incidenza di tumori in Italia parlano di 373.000 nuovi casi diagnosticati. La mortalità relativa all'anno 2015 è stata di 178.000 decessi.

I dati relativi ai trend temporali di questi indici, standardizzati per età (calcolati al netto dell'invecchiamento della popolazione) indicano una diminuita incidenza di tumori, pur in presenza di un miglioramento delle capacità diagnostiche. Questo è vero

in particolare per le neoplasie del tratto gastro-intestinale. Tale andamento positivo è certamente da ascrivere alle campagne di screening e prevenzione messe in atto dal SSN, che pertanto devono essere mantenute ed implementate.

I dati di incidenza dei tumori negli uomini mostrano un trend in diminuzione per le neoplasie del polmone e della prostata; effetto analogo si è osservato per le neoplasie dell'utero e delle ovaie nella donna, mentre per entrambi i generi aumentano i tumori del pancreas della tiroide ed aumenta il melanoma. Per questi ultimi due tipi tumorali l'aumento di incidenza può essere attribuito almeno in parte ad un reale aumento dei fattori di rischio connessi, ma certamente il miglioramento sostanziale delle metodiche di screening messe in atto in questi ultimi anni, (vedi la formidabile disponibilità di apparecchi ecografici molto sensibili per lo studio della tiroide e l'avvento di tecniche diagnostiche immunofenotipiche e molecolari) hanno certamente contribuito ad aumentare il numero di carcinomi tiroidei diagnosticati.

Lo stesso si può dire per il melanoma cutaneo, tumore maligno relativamente raro ma difficile da trattare, oggi agevolmente diagnosticato in stadio precoce grazie a tecniche dermatoscopiche (in epiluminescenza) o di microscopia confocale, con conseguente guarigione chirurgica ottenibile nella maggioranza dei casi.

Rimandando alla lettura integrale del testo i dettagli di queste interessanti ricerche epidemiologiche fornite per ciascun tipo di tumore, incluso un piccolo gruppo di neoplasie rare, vorrei brevemente illustrare l'impatto socio-sanitario che questa tipologia di studi può potenzialmente avere.

L'analisi conoscitiva dei dati epidemiologici riguardanti le neoplasie in Italia, permette di pianificare su criteri oggettivi gli interventi di programmazione sanitaria da effettuare in ciascuna Regione. Fornisce altresì uno strumento utile per le Regioni stesse e per il Governo centrale, per sostenere investimenti mirati a potenziare il servizio pubblico là dove necessario, con ottimizzazione delle risorse disponibili sia umane che logistiche.

Una bassa incidenza di tumori cerebrali in una data regione ad esempio, potrebbe fornire indicazioni utili sull'opportunità di distrarre risorse per creare o implementare servizi di neurochirurgia oncologica ridondanti su un territorio che non mostra reale necessità; risorse che verosimilmente potrebbero essere utilizzate per potenziare o attivare servizi più critici per la popolazione.

Analogamente aumenti di incidenza di determinate neoplasie in alcune Regioni, qualora registrati, potrebbero fornire il razionale epidemiologico per l'attivazione di nuove campagne di prevenzione e screening *ad hoc*.

Avere a portata di mano dati epidemiologici aggiornati sull'andamento dei tumori in Italia, permette inoltre di prevedere con buona approssimazione l'impegno finanziario che graverà sul SSN ed in ultima analisi sulle tasche dei cittadini. Per affrontare il problema in maniera adeguata c'è necessità di una programmazione adeguata, con previsione di risorse adeguate e ottimizzazione delle risorse disponibili.

Non appare superfluo ricordare che l'avvento di tecniche diagnostiche sempre più sofisticate e l'inserimento sul mercato di nuove modalità terapeutiche, vedi ad esempio la cosiddetta *molecular targeted therapy* e la terapia con *checkpoint inhibitors*, rischia per l'esorbitante costo dei farmaci, di mettere in seria difficoltà l'intero SSN.

Ne consegue la necessità impellente di effettuare corrette previsioni di acquisto di tali farmaci, negoziandone in maniera intelligente il prezzo, possibilmente considerando “i numeri e le esigenze” di tutta la rete oncologica Nazionale in una unica contrattazione.

La ricerca scientifica di competenza del Ministero della Salute (IRCCS) e delle altre Istituzioni (Università, CNR etc...) dovrebbero a loro volta investire su progetti di ricerca traslazionale su tematiche mirate ad ottimizzare i servizi erogati dal SSN e contenerne i costi (es. ricerca di marcatori predittivi di risposta a queste costose terapie che consentano di trattare pazienti selezionati che realmente possono trarne benefici).

La situazione economica attuale, l'aumento delle cronicità e dell'aspettativa di vita, l'avvento di nuove tecnologie diagnostiche e terapeutiche contribuiscono tutte a rendere oramai insostenibile l'universalità del nostro SSN che storicamente è nato per “servire tutti” ed ha assolto questo compito nei suoi primi 40 anni di missione in maniera egregia, come ci è riconosciuto a livello Internazionale. In questi ultimi anni, per le condizioni economiche su esposte, abbiamo tutti assistito agli effetti dei cosiddetti “piani di rientro delle Regioni”, con tagli sostanziali trasversali dei servizi, con modesta riduzione degli sprechi e con i disagi conseguenti per tutti noi cittadini. La sostenibilità di un SSN però non si garantisce solo dall'abbattimento dei costi, ma è anche determinata dalla sufficienza e dalla qualità dei servizi erogati, che devono tendere all'eccellenza.

Il settore oncologico, soprattutto sul versante diagnostico e terapeutico e per i motivi su esposti, ha una parte preminente nel determinismo dei costi “insostenibili”.

Sforzi intellettuali come quello che ha determinato la presente pubblicazione, forniscono uno strumento essenziale ed obiettivo (i numeri) per poter sostenere azioni di politica sanitaria in ambito economico che siano “meno fantasiose” sul versante della programmazione e degli investimenti.

Concludendo, va il plauso del Ministero della Salute agli autori di questo interessante ed utile volume. La speranza è quella di poter conoscere in un prossimo futuro anche “i numeri delle principali malattie croniche in Italia” sforzo che altri attori sono invitati ad intraprendere per le stesse finalità appena discusse.

Armando Bartolazzi

Sottosegretario alla Salute

Introduzione

Siamo arrivati nel 2018 alla pubblicazione dell'ottava edizione del volume "I numeri del cancro in Italia", nato dalla collaborazione iniziale tra AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica) ed AIRTUM (Associazione Italiana dei Registri Tumori) per fotografare i dati epidemiologici della patologia neoplastica in Italia e il loro andamento negli anni.

Successivamente, il volume si è arricchito grazie al contributo di Fondazione AIOM, a testimonianza dell'importanza del coinvolgimento anche dei pazienti oncologici e delle associazioni pazienti e, dal 2018, anche di PASSI, il sistema di sorveglianza (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) avviato nel 2007, con l'obiettivo di effettuare un monitoraggio sullo stato di salute della popolazione adulta italiana (18-69 anni) attraverso la rilevazione sistematica e continua delle abitudini, degli stili di vita e dello stato di attuazione dei programmi di prevenzione in atto in Italia.

Nel volume vengono riportati i dati di incidenza di tumori (oltre 373.000 nuovi casi di tumori maligni nel 2018), di mortalità (oltre 178.000 decessi nel 2015), di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi e i dati di prevalenza.

Per valutare gli andamenti di incidenza e mortalità negli anni e comprendere quanto abbiano influito gli interventi sanitari (in termini di prevenzione, diagnosi e trattamento), si fa riferimento a dati standardizzati, che quindi sono calcolati al netto dell'invecchiamento della popolazione. I dati relativi ai trend temporali indicano che l'incidenza dei tumori è in riduzione in entrambi i generi: calano i tumori dello stomaco e del colon-retto (in gran parte attribuibile agli effetti dello screening oncologico che permette di interrompere la sequenza adenoma-carcinoma). Negli uomini continua il calo dei tumori del polmone e della prostata e nelle donne dell'utero e dell'ovaio. In entrambi i generi continua il trend in crescita dei tumori del pancreas, del melanoma e dei tumori della tiroide. Negli uomini continua ad aumentare il tumore del testicolo e nelle donne il tumore del polmone ed è in lieve aumento il tumore della mammella prevalentemente nella fascia di età 45-49, nella quale in alcune regioni è stato ampliato lo screening. Per quanto riguarda le differenze geografiche, persiste una difformità tra l'incidenza registrata nelle Regioni del Nord rispetto alle Regioni del Centro e Sud sia negli uomini sia nelle donne. I trend temporali indicano che anche la mortalità continua a diminuire in maniera significativa in entrambi i sessi come risultato di più fattori, quali la prevenzione primaria ed in particolare la lotta al tabagismo, la diffusione degli screening su base nazionale, i miglioramenti diagnostici, i progressi terapeutici (chirurgici, farmacologici, radioterapici) e l'applicazione sempre più su larga scala di una gestione multidisciplinare dei pazienti oncologici.

Se si osservano invece i numeri assoluti (dati grezzi), si nota un progressivo aumento di nuove diagnosi annuali di tumori (incidenza), legato all'invecchiamento della popolazione italiana, a fronte di una stabilità del numero dei decessi registrati dal 2012 al 2015. Questi numeri sono i risultati della lotta contro il cancro in Italia.

La sopravvivenza a 5 anni, uno dei principali outcome in campo oncologico, permette di valutare l'efficacia del sistema sanitario nei confronti della patologia tumorale ed è condizionata da due aspetti: la fase nella quale viene diagnosticata la malattia e l'efficacia delle terapie intraprese. Complessivamente le donne hanno una sopravvivenza a 5 anni del 63%, migliore rispetto a quella degli uomini (54%), in gran parte determinata dal tumore della mammella, la neoplasia più frequente nelle donne, caratterizzata da una buona prognosi. Le persone che si sono ammalate nel 2005-2009 hanno avuto una sopravvivenza migliore rispetto a chi si è ammalato nel quinquennio precedente sia negli uomini (54% vs 51%) sia nelle donne (63% vs 60%). Negli uomini le sopravvivenze migliori si registrano per i tumori del testicolo, della prostata e della tiroide; nelle donne per i tumori della tiroide, della mammella e per il melanoma. La sopravvivenza peggiore per entrambi i sessi riguarda ancora il tumore del pancreas (<10%). Al Nord si registrano valori più elevati di sopravvivenza rispetto alle Regioni del Sud. Le percentuali più elevate di sopravvivenza a 5 anni si registrano in Emilia-Romagna e Toscana sia negli uomini (56%) sia nelle donne (65%).

Per quanto riguarda la prevalenza sono circa 3.400.000 le persone vive nel 2018 in Italia con una pregressa diagnosi di tumore: in un terzo degli uomini la pregressa diagnosi è stata di tumore prostatico, nella metà delle donne di tumore mammario. Questi numeri sono in continua crescita e richiedono un'attenta valutazione per l'impatto sanitario e sociale in termini di programmazione del follow-up e della riabilitazione.

Tra le novità di quest'anno l'inserimento di nuovi capitoli che riguardano gli stili di vita (alcol e fumo) dei cittadini italiani, il profilo di salute e i fattori di rischio delle persone con pregressa diagnosi di tumore.

Il continuo aggiornamento e monitoraggio dell'epidemiologia oncologica in Italia permette di valutare l'impatto delle strategie di prevenzione dei tumori nel nostro Paese e dei sistemi diagnostico-terapeutici, nell'attesa di una completa implementazione delle Reti oncologiche Regionali. I numeri e gli andamenti della patologia neoplastica riportati in questo volume possono diventare un riferimento in sanità pubblica in merito a scelte e programmazioni future, che dovranno tener conto della necessità di investimenti importanti in termini di prevenzione primaria per poter ridurre il rischio di ammalarsi di tumore. Il cancro è infatti la patologia cronica potenzialmente più prevenibile ed oggi anche più "curabile".

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

Stefania Gori
Presidente AIOM

Lucia Mangone
Presidente AIRTUM

Fabrizio Nicolis
*Presidente
Fondazione AIOM*

Maria Masocco
*Responsabile PASSI
Istituto Superiore
di Sanità*

Indice

Prefazione	III
Introduzione	VII
Gruppo di lavoro AIOM, AIRTUM, Fondazione AIOM, PASSI	XIII
1. Dati generali	1
Cos'è il cancro?	1
Quali sono i fattori di rischio dei tumori?	2
Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?	5
Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2018?	5
I tumori come causa di morte	10
Invecchiamento e tumori	11
Scenari futuri	14
2. Dati nazionali	17
Incidenza	17
Mortalità	20
Sopravvivenza	20
Prevalenza	36
Trend temporali	42
3. Dati regionali	75
Incidenza	75
Mortalità	81
Sopravvivenza	82
Trend temporali	84
4. Tumore metastatico della mammella in Italia	89
5. I carcinomi cutanei cheratinocitici (baso- e squamocellulari)	91
Fattori di rischio	91
Epidemiologia	92
Rischio di insorgenza di tumori multipli	93
Volumi e costi assistenziali	93
6. Tumori rari: carcinoma a cellule di Merkel	95
7. Neoplasie per singole sedi	99
Colecisti e vie biliari	99
Colon e retto	104
Esofago	111
Fegato	118

Mammella	122
Melanoma	131
Mesotelioma	141
Ovaio	148
Pancreas esocrino	157
Polmone	161
Prostata	169
Rene	177
Sarcomi dei tessuti molli	191
Sistema nervoso centrale	200
Stomaco	207
Testa e collo	216
Testicolo	222
Tiroide	227
Tumori HPV-correlati: Ano	236
Tumori HPV-correlati: Cervice uterina	244
Tumori HPV-correlati: Orofaringe	249
Tumori HPV-correlati: Pene	250
Tumori HPV-correlati: Vagina	255
Tumori HPV-correlati: Vulva	261
Urotelio (Vescica, Alta via escrettrice)	270
Utero-corpo	276
8. Fattori di rischio nella popolazione italiana: alcol	287
Alcol: cosa ci dicono i dati PASSI	287
Come PASSI misura il consumo di alcol	288
9. Fattori di rischio nella popolazione italiana: fumo	291
Fumo: cosa ci dicono i dati PASSI	291
10. Il profilo di salute e di rischio delle persone con diagnosi di tumore	301
Profilo di rischio, la salute percepita e la qualità della vita delle persone con diagnosi di tumore: analisi dei dati PASSI	303
11. Stili di vita negli adulti 18-69 anni: dati regionali	311
Abitudine al fumo	312
Consumo di alcol	314
Attività fisica	316
Consumo di frutta e verdura	319
Eccesso ponderale	320

12. Fonti e metodologia AIRTUM	323
Registri Tumori AIRTUM	323
Note relative ai metodi impiegati	324
La rete dei registri tumori AIRTUM	327
13. Fonti e metodologia PASSI	335
14. Key-points	337
Incidenza	337
Mortalità	337
Prevalenza	338
Trend temporali ed età	338
Tumori HPV-correlati	338

Gruppo di lavoro AIOM, AIRTUM, Fondazione AIOM, PASSI

AIOM

Stefania Gori

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

Giuseppe Altavilla

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

Carlo Aschele

SC Oncologia – Ospedale Sant'Andrea – La
Spezia

Paolo A. Ascierto

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

Giovanni Bernardo

Medicina Oncologica – Istituto di Cura "Città di
Pavia" – Gruppo San Donato

Sergio Bracarda

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

Vanna Chiarion Sileni

SSD Oncologia del Melanoma – Istituto
Oncologico Veneto IRCCS di Padova

Alessandro Comandone

SC di Oncologia – Ospedale Humanitas
Gradenigo Torino

Ferdinando De Vita

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

Massimo Di Maio

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

Maria Teresa Ionta

Gruppo di Lavoro AIOM – AIRTUM – Fondazione
AIOM - PASSI

Laura Locati

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

Giuseppe Lombardi

Dipartimento di Oncologia Clinica e
Sperimentale, Oncologia Medica 1 – Istituto
Oncologico Veneto IRCCS di Padova

Domenica Lorusso

Ginecologia Oncologica – Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Marco Merlano

Oncologia Medica – Azienda Ospedaliera
S. Croce e Carle di Cuneo, Ospedale di
insegnamento

Silvia Novello

Dipartimento di Oncologia presso Azienda
Ospedaliero-Universitaria S. Luigi Gonzaga di
Orbassano (TO)

Sandro Pignata

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

Carmine Pinto

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

Francesco Raspagliesi

Unità di Oncologia Ginecologica – Fondazione
IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Giovanni Rosti

Oncologia Medica – Fondazione IRCCS
Policlinico San Matteo di Pavia

Antonio Russo

Dipartimento di Oncologia – UOC Oncologia
Medica – Azienda Ospedaliero-Universitaria
“Paolo Giaccone” di Palermo

Giuseppe Tonini

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

Valter Torri

IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche
“Mario Negri” Milano

AIRTUM**Lucia Mangone**

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

Carlotta Buzzoni

Registro Tumori Toscano

Paolo Contiero

Unità di Epidemiologia Ambientale –
Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei
Tumori di Milano

Emanuele Crocetti

Registro Tumori della Romagna

Luigino Dal Maso

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

Stefano Ferretti

Registro Tumori della provincia di Ferrara

Diego Serraino

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

Davide Gulino

Registro Tumori Bari

Sante Minerba

SC Statistica ed Epidemiologia Asl Taranto –
Registro Tumori Taranto

FONDAZIONE AIOM**Fabrizio Nicolis**

Direttore Sanitario – IRCCS Ospedale “Sacro Cuore – Don Calabria” Negrar (VR)

Alessandro Comandone

Direttore SC di Oncologia – Ospedale Humanitas Gradenigo Torino

Gabriella Farina

Direttore del Dipartimento di Oncologia – ASST Fatebenefratelli Sacco Milano

Paola Mosconi

IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri” Milano

Claudia Santangelo

Vivere senza stomaco... si può!

PASSI**Maria Masocco**

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Nicoletta Bertozzi

Servizio Prevenzione collettiva e Sanità Pubblica, Regione Emilia-Romagna

Stefano Campostrini

Università Ca’ Foscari di Venezia

Giuliano Carrozzi

AUSL Modena

Benedetta Contoli

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Marco Cristofori

AUSL Umbria 2

Angelo D’Argenzio

ASL Caserta

Amalia Maria Carmela De Luca

Asp Cosenza

Pirous Fateh-Moghadam

Dipartimento Salute e Solidarietà Sociale, P.A. Trento

Gianluigi Ferrante

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Valentina Minardi

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Mauro Ramigni

Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana

Massimo Oddone Trinito

ASL Roma 2

Stefania Vasselli

Ministero della Salute, Roma

1 Dati generali

Direttivo AIRTUM e AIRTUM Working Group
segreteria.airtum@inferenze.it

Cos'è il cancro?

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

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

La *cancerogenesi* è un processo lungo e complesso: raramente una singola alterazione genetica è sufficiente per lo sviluppo del tumore. In genere un agente cancerogeno agisce sul DNA cellulare e provoca un processo di *Iniziazione* (rapido e irreversibile), seguito da una fase di *Promozione* della crescita neoplastica (lenta e irreversibile). Altri fattori devono intervenire per favorire la *Progressione* della malattia: nella maggior parte dei casi questi processi richiedono diversi anni. Altri meccanismi sono essenziali per la crescita tumorale, uno è rappresentato dal cosiddetto *microambiente* (cioè tutto ciò che *ruota* attorno al tumore): cellule favorenti, fattori di crescita, ma anche cellule che *mangiano o uccidono* la cellula tumorale.

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

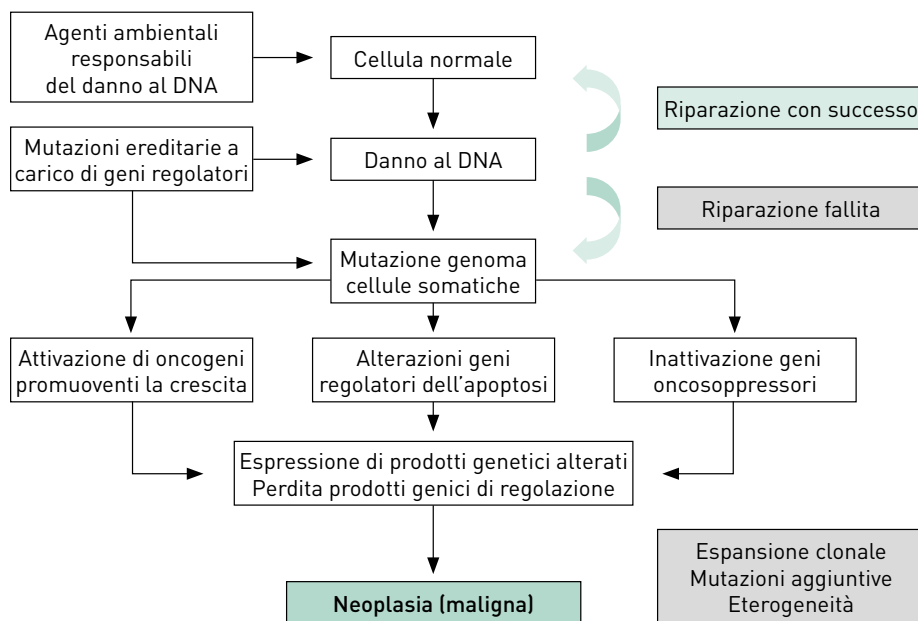


FIGURA 1. Le vie della cancerogenesi

Quali sono i fattori di rischio dei tumori?

Le cause note delle alterazioni del DNA nella genesi del cancro sono di vari ordini: si ipotizzano cause di tipo ambientale, genetiche, infettive, legate agli stili di vita e *fattori casuali*. La quota di tumori attribuibili ai vari fattori di rischio è riportata nella Tabella 1: negli USA il fumo di tabacco da solo è responsabile del 33% delle neoplasie; un altro 33% è legato ai cosiddetti *stili di vita* (dieta, sovrappeso, abuso di alcool e inattività fisica).

I fattori occupazionali sono responsabili del 5% delle neoplasie.

Le infezioni causano circa l'8% dei tumori (*Papilloma virus 16-18* per cervice uterina, *Epstein-Barr* per lesioni linfoproliferative e del cavo orale, *Herpes-virus 8* per sarcoma di Kaposi e linfomi, *Helicobacter pylori* per carcinoma dello stomaco e linfoma MALT, virus dell'epatite B e C per il carcinoma epatocellulare). Le infezioni parassitarie da *Trematodi* sono chiamate in causa per il colangiocarcinoma e quelle da *Schistosoma* per il carcinoma della vescica.

Le radiazioni ionizzanti e l'esposizione ai raggi UVA sono responsabili del 2% dei tumori e l'inquinamento ambientale contribuisce per un altro 2%.

L'*ereditarietà* ha un'incidenza molto bassa nella genesi tumorale: meno del 2% della popolazione è portatrice di mutazioni con sindromi ereditarie di rischio neoplastico. Noti sono i geni BRCA 1 e 2 che aumentano il rischio di cancro alla mammella e all'ovaio, PALB 2 (*partner and localisation of BRCA 2*) e MSH2 e MLH1 per i tumori del colon-retto non poliposici (HNPCC).

L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) ha pubblicato l'elenco delle sostanze cancerogene per l'uomo distinguendo quelle con *sufficiente evidenza* e quelle con *limitata evidenza*.

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

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

*American Association for Cancer Research, 2013.

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

Per sostanze cancerogene con *sufficiente evidenza* negli esseri umani, si intende che è stata stabilita una relazione causale tra sostanza cancerogena e cancro e che *bias* e fattori confondenti possono essere esclusi con una ragionevole probabilità; per sostanze cancerogene con *limitata evidenza* negli esseri umani si intende che è possibile una relazione causale ma che non possono essere esclusi *bias* e fattori confondenti. Una sintesi dei principali agenti cancerogeni è riportata nella Tabella 2. Nella Tabella 3 è invece riportata la classificazione degli agenti in base al rischio cancerogeno adottata dalla IARC.

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

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

TABELLA 2. Agenti cancerogeni per l'uomo e relativi tumori associati. IARC, 2011

(modificata da: Coglianò VJ, Baan R, Straif K, et al. Preventable exposures associated with human cancers. J Natl Cancer Inst 2011; 103 (24):1827-39. doi: 10.1093/jnci/djr483. Epub 2011 Dec 12).

Gruppo	Descrizione	Numero agenti
Gruppo 1	Cancerogeni per gli esseri umani	120
Gruppo 2 A	Cancerogeni probabili per gli esseri umani	81
Gruppo 2 B	Cancerogeni possibili per gli esseri umani	294
Gruppo 3	Non classificabili come cancerogeni per gli esseri umani	505
Gruppo 4	Probabilmente non cancerogeni per gli esseri umani	1

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

Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?

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

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

Rispetto alla sede, tanto più il tumore è frequente, tanto minori saranno le persone da seguire per riscontrarne una con diagnosi di tumore. Poiché prostata e mammella rappresentano le sedi più frequenti di tumore rispettivamente nei maschi e nelle femmine, la probabilità di ammalarsi sarà pari a uno su 8. Per il tumore del polmone, molto più frequente nel sesso maschile, la probabilità sarà pari a un uomo su 10 e una donna su 34, per il colon-retto la probabilità sarà pari a un uomo su 12 e una donna su 19. Nel caso di tumori meno frequenti, sarà necessario seguire una popolazione molto numerosa per osservare almeno un caso: ad esempio, nel sarcoma di Kaposi, la probabilità di avere un tumore sarà pari a uno su 516 negli uomini e su 1835 nelle donne.

Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2018?

Si stima che nel 2018 in Italia verranno diagnosticati poco più di 373.000 nuovi casi di tumore maligno di cui circa 194.000 negli uomini e 178.000 nelle donne.^{Tabella 5} Complessivamente in Italia ogni giorno circa 1.000 persone ricevono una nuova diagnosi di tumore maligno infiltrante. La Tabella 5 riporta le stime nazionali prodotte partendo dai dati osservati nei Registri Tumori Italiani sulla base dei livelli di incidenza regionali e i trend area geografica specifici.

Escludendo i tumori della cute (non melanomi), negli uomini prevale il tumore della prostata che rappresenta il 18% di tutti i tumori diagnosticati; seguono il tumore del colon-retto (15%), il tumore del polmone (14%), della vescica (11%) e del fegato (5%). Tra le donne il tumore della mammella rappresenta il 29% delle neoplasie fem-

Sede	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	42	177
Esofago	190	764
Stomaco	34	66
Colon-retto	12	19
Colon	17	26
Retto	37	66
Fegato	34	90
Colecisti e vie biliari	133	150
Pancreas	48	63
Polmone	10	34
Osso	750	1099
Cute (melanomi)	58	77
Mesotelioma	219	736
Sarcoma di Kaposi	516	1835
Tessuti molli	265	452
Mammella	565	8
Utero (cervice)		158
Utero (corpo)		47
Ovaio		75
Prostata	8	
Testicolo	180	
Rene, vie urinarie**	38	90
Parenchima	45	105
Pelvi e vie urinarie	217	639
Vescica***	13	74
Sistema nervoso centrale	100	138
Tiroide	120	47
Linfoma di Hodgkin	283	351
Linfoma non-Hodgkin	47	67
Mieloma	91	128
Leucemie	64	107
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	2	3

TABELLA 4. Numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita (da 0 a 84 anni) per trovarne uno che sviluppi un tumore, per sesso e tipo tumorale. Pool AIRTUM 2010-2014

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

** Comprende rene, pelvi e uretere.

*** Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

Sede	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	7.400	2.300
Esofago	1.500	500
Stomaco	7.400	5.300
Colon-retto	28.800	22.500
Colon	19.700	16.200
Retto	9.000	6.300
Fegato	8.900	3.900
Colecisti e vie biliari	2.300	2.600
Pancreas	6.500	6.800
Polmone	27.900	13.600
Osso	400	300
Cute (melanomi)	7.200	6.500
Mesotelioma	1.300	500
Sarcoma di Kaposi	600	300
Tessuti molli	1.200	900
Mammella	500	52.300
Utero cervice		2.400
Utero corpo		8.400
Ovaio		5.200
Prostata	35.300	
Testicolo	2.400	
Rene, vie urinarie**	8.900	4.500
Parenchima	7.600	3.900
Pelvi e vie urinarie	1.300	600
Vescica***	21.500	5.600
Sistema nervoso centrale	3.300	2.800
Tiroide	3.800	10.400
Linfoma di Hodgkin	1.200	1.000
Linfoma non-Hodgkin	7.600	6.100
Mieloma	3.100	2.800
Leucemie	5.100	3.800
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	194.800	178.500

TABELLA 5. Numero di nuovi casi tumorali, totale e per alcune delle principali sedi, stimati per il 2018 (popolazione italiana residente da previsioni ISTAT – www.demo.istat.it)

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

** Comprende rene, pelvi e uretere.

*** Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

minili, seguito dai tumori del colon-retto (13%), del polmone (8%), della tiroide (6%) e del corpo dell'utero (5%).^{Tabella 6} L'incidenza è influenzata, oltre che dal genere, anche dall'età.^{Tabella 7} nei maschi giovani, il tumore più frequente è rappresentato dal cancro del testicolo, raro negli anziani; a seguire melanomi, tumore della tiroide, LNH, tumore del colon-retto. Nella classe 50-69 anni e negli ultrasettantenni il tumore più frequente è quello della prostata, seguono polmone, colon-retto e vescica. Nella classe 50-69 al 5° posto compaiono i tumori delle vie aerodigestive superiori mentre il tumore dello stomaco è appannaggio delle persone molto anziane. Nelle femmine, invece, il cancro della mammella rappresenta la neoplasia più frequente in tutte le classi di età, sebbene

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Prostata (18%)	Mammella (29%)	Mammella (14%)
2°	Colon-retto (15%)	Colon-retto (13%)	Colon-retto (14%)
3°	Polmone (14%)	Polmone (8%)	Polmone (11%)
4°	Vescica* (11%)	Tiroide (6%)	Prostata (9%)
5°	Fegato (5%)	Utero corpo (5%)	Vescica* (7%)

TABELLA 6. Primi cinque tumori più frequentemente diagnosticati e proporzione sul totale dei tumori (esclusi i carcinomi della cute) per sesso. Stime per l'Italia 2018

* Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

** Comprende rene, pelvi e uretere.

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
1°	Testicolo (12%)	Prostata (22%)	Prostata (19%)	Mammella (41%)	Mammella (35%)	Mammella (22%)
2°	Cute (melanomi) (9%)	Polmone (14%)	Polmone (17%)	Tiroide (15%)	Colon-retto (11%)	Colon-retto (16%)
3°	Tiroide (8%)	Colon-retto (12%)	Colon-retto (14%)	Cute (melanomi) (7%)	Polmone (7%)	Polmone (8%)
4°	LNH (7%)	Vescica* (11%)	Vescica* (12%)	Colon-retto (4%)	Utero corpo (7%)	Pancreas (6%)
5°	Colon-retto (7%)	Vie aerodigestive superiori** (5%)	Stomaco (5%)	Utero cervice (4%)	Tiroide (5%)	Stomaco (5%)

TABELLA 7. Primi cinque tumori in termini di frequenza e proporzione sul totale dei tumori incidenti (esclusi i carcinomi della cute) per sesso e fascia di età. Pool AIRTUM 2010-2014

* Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

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

con percentuali diverse (41% nelle giovani vs 22% nelle anziane). Nelle donne giovani a seguire compaiono tumori della tiroide, melanomi, colon-retto e cervice uterina. Nella classe intermedia seguono i tumori di colon-retto, polmone, corpo dell'utero e tiroide, mentre nelle anziane seguono i tumori di colon-retto, polmone, pancreas e stomaco.

Causa iniziale di morte - European Short List	Maschi	Femmine	Totale
TUMORI	99.050	79.182	178.232
Tumori maligni:	94.498	75.228	169.726
di cui tumori maligni delle labbra, cavità orale e faringe	1.889	986	2.875
di cui tumori maligni dell'esofago	1.351	483	1.834
di cui tumori maligni dello stomaco	5.470	3.924	9.394
di cui tumori maligni del colon, del retto e dell'ano	10.084	8.851	18.935
di cui tumori maligni del fegato e dei dotti biliari intraepatici	6.351	3.324	9.675
di cui tumori maligni del pancreas	5.528	5.935	11.463
di cui tumori maligni della laringe	1.315	161	1.476
di cui tumori maligni della trachea, dei bronchi e dei polmoni	24.305	9.531	33.836
di cui melanomi maligni della cute	1.136	807	1.943
di cui tumori maligni del seno	107	12.274	12.381
di cui tumori maligni della cervice uterina	.	435	435
di cui tumori maligni di altre parti dell'utero		2.516	2.516
di cui tumori maligni dell'ovaio		3.186	3.186
di cui tumori maligni della prostata	7.196		7.196
di cui tumori maligni del rene	2.237	1.224	3.461
di cui tumori maligni della vescica	4.429	1.212	5.641
di cui tumori maligni del cervello e del sistema nervoso centrale	2.306	1.812	4.118
di cui tumori maligni della tiroide	218	331	549
di cui morbo di Hodgkin e linfomi	2.839	2.319	5.158
di cui leucemia	3.366	2.608	5.974
di cui altri tumori maligni del tessuto linfatico/ematopoietico	1.824	1.758	3.582
di cui altri tumori maligni	12.547	11.551	24.098
Tumori non maligni (benigni e di comportamento incerto)	4.552	3.954	8.506

TABELLA 8. Numero di decessi per causa e per sesso osservati in Italia durante l'anno 2015. ISTAT 2015

I tumori come causa di morte

I dati dell'Istituto nazionale di statistica (ISTAT) indicano per il 2015 (ultimo anno al momento disponibile) poco più di 178.232 decessi attribuibili a tumore (maligni e benigni), tra i circa 600.000 decessi verificatisi in quell'anno. I tumori sono la seconda causa di morte (29% di tutti i decessi), dopo le malattie cardio-circolatorie (37%). Nel sesso maschile, tumori e malattie cardio-circolatorie causano approssimativamente lo stesso numero di decessi (34%) mentre nel sesso femminile il peso delle malattie cardio-circolatorie è più rilevante rispetto ai tumori (40% vs 25%). Nella Tabella 8 sono riportati i numeri di decessi registrati dall'ISTAT nel 2015 in Italia.

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

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

Il carcinoma del polmone risulta la prima causa di morte oncologica in tutte le fasce di età negli uomini,^{Tabella 10} rappresentando il 15% dei decessi tra i giovani (0-49 anni), il 29% tra gli adulti (50-69 anni) e il 25% tra gli ultrasessantenni. Il tumore della mammella è la prima causa di morte oncologica per le donne in tutte le fasce di età rappresentando il 29% dei decessi tra le giovani (0-49 anni), il 21% tra le adulte (50-69 anni) e il 14% tra le donne in età superiore a 70 anni.

Anche per la mortalità, è possibile calcolare il rischio teorico di morire a causa di un tumore nel corso della vita (dalla nascita agli 84 anni). La probabilità di morire per il complesso dei tumori è, per gli uomini, di 1 ogni 3 e per le donne 1 ogni 6.^{Tabella 11} Poiché il rischio di morte è influenzato dalla prognosi del tumore, le differenze fra i sessi sono spiegabili dalle differenze nella frequenza dei tumori con prognosi differente.

Rango	Maschi	Femmine	Tutta la popolazione
1°	Polmone [26%]	Mammella [17%]	Polmone [19%]
2°	Colon-retto [11%]	Colon-retto [12%]	Colon-retto [11%]
3°	Prostata [8%]	Polmone [11%]	Mammella [7%]
4°	Fegato [7%]	Pancreas [8%]	Pancreas [6%]
5°	Stomaco [6%]	Stomaco [6%]	Fegato [6%]

TABELLA 9. Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi oncologici per sesso. Pool AIRTUM 2010-2014

Rango	Maschi			Femmine		
	Età			Età		
	0-49	50-69	70+	0-49	50-69	70+
1°	Polmone (15%)	Polmone (29%)	Polmone (25%)	Mammella (29%)	Mammella (21%)	Mammella (14%)
2°	Sistema nervoso centrale (11%)	Colon-retto (10%)	Colon-retto (11%)	Polmone (9%)	Polmone (15%)	Colon-retto (13%)
3°	Colon-retto (9%)	Fegato (8%)	Prostata (10%)	Colon-retto (7%)	Colon-retto (10%)	Polmone (10%)
4°	Leucemie (7%)	Pancreas (7%)	Fegato (7%)	Utero totale (6%)	Pancreas (7%)	Pancreas (8%)
5°	Fegato (7%)	Stomaco (6%)	Stomaco (7%)	Sistema nervoso centrale (6%)	Ovaio (7%)	Stomaco (6%)

TABELLA 10. Prime cinque cause di morte oncologica e proporzione sul totale dei decessi per tumore per sesso e fascia di età. Pool AIRTUM 2010-2014

Invecchiamento e tumori

L'invecchiamento è un fattore determinante nello sviluppo del cancro e infatti l'incidenza aumenta in modo evidente con l'età, come rappresentato dalla Figura 2. Questa relazione è legata in parte al fatto che con l'avanzare dell'età si *accumulano nel nostro organismo i fattori cancerogeni* e dall'altra alla *diminuzione delle capacità di difesa* e dei meccanismi di riparazione. L'effetto dell'invecchiamento nel corso del tempo fa sentire i suoi effetti soprattutto per quelle sedi tumorali che hanno picchi di incidenza nelle età più avanzate (ad esempio polmone e stomaco). Per i tumori che invece sono frequenti anche in età più giovanile, come la tiroide, l'invecchiamento della popolazione dovrebbe portare a una riduzione dei casi.

In età infantile (0-14 anni) si trova una quota molto limitata del totale dei tumori (meno dello 0,5% dei tumori). Nelle prime decadi della vita, la frequenza dei tumori è infatti molto bassa, pari a qualche decina di casi ogni 100.000 bambini ogni anno; dopo i 35 anni si supera il centinaio di casi, mentre dopo i 60 anni si osserva un netto incremento dell'incidenza, arrivando a superare il migliaio di casi ogni 100.000 persone/anno. È evidente che le modificazioni delle caratteristiche demografiche sono determinanti nell'influenzare il numero di tumori diagnosticati. In considerazione dell'aumentare dell'aspettativa di vita e dell'allungamento della vita media con incidenza costante, il numero complessivo delle nuove diagnosi tumorali tenderà ad aumentare nel tempo.

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

Confrontando infatti i *tassi grezzi* (numero di casi di tumore sulla popolazione) e i

Sede	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	95	436
Esofago	211	918
Stomaco	48	99
Colon-retto	28	50
Colon	37	64
Retto	118	227
Fegato	40	101
Colecisti e vie biliari	184	197
Pancreas	53	71
Polmone	11	46
Osso	996	1.835
Cute (melanomi)	281	534
Tessuti molli	733	1.093
Mammella	1.852	34
Utero totale		135
Ovaio		111
Prostata	41	
Testicolo	3.922	
Rene, vie urinarie	101	270
Vescica	61	350
Sistema nervoso centrale	126	182
Tiroide	1.334	1.235
Linfoma di Hodgkin	1.316	2.062
Linfoma non-Hodgkin	111	173
Mieloma	172	243
Leucemie	85	152
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	3	6

TABELLA 11. Numero di persone che è necessario seguire nel corso della vita (da 0 a 84 anni) per trovarne una che muoia a causa di un tumore, per sesso e tipo tumorale. Pool AIRTUM 2010-2014

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

tassi standardizzati (numero di casi di tumore su una popolazione standard), si osserva il fenomeno riportato nella Figura 3.

Il tasso grezzo riporta la variazione realmente occorsa nell'intervallo di tempo nella popolazione (*pallini pieni*) mentre il tasso standardizzato assume artificiosamente che la popolazione abbia conservato la stessa struttura per età che aveva nel 2003, ovvero che non sia invecchiata (*pallini vuoti*).

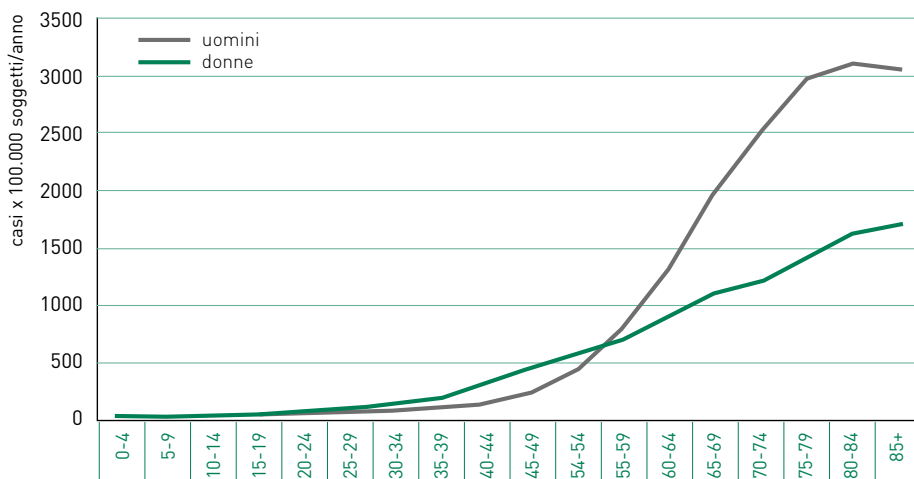


FIGURA 2. AIRTUM 2010-2014. Incidenza. Tassi età-specifici (x 100.000) per sesso. Tutti i tumori esclusi carcinomi della cute

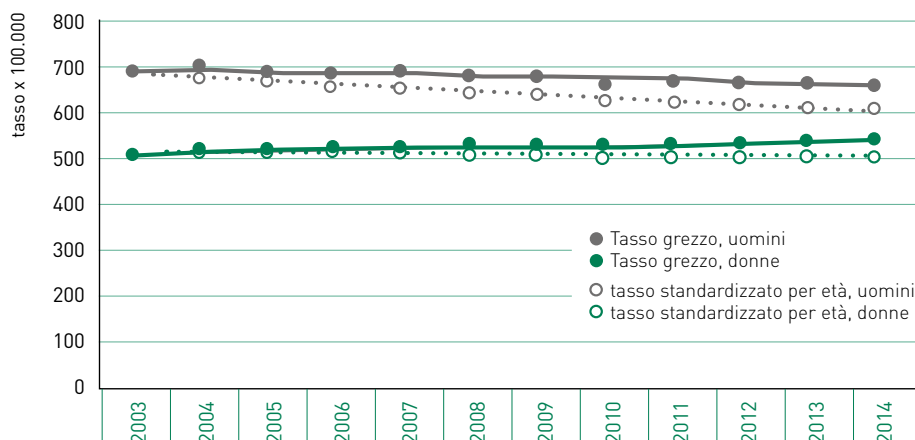


FIGURA 3. AIRTUM 2003-2014. Trend di incidenza per tutti i tumori (esclusi carcinomi della cute), tassi grezzi e standardizzati (popolazione AIRTUM 2014), maschi e femmine

È evidente come, per il solo effetto dell'età, i tassi grezzi siano più elevati di quelli standardizzati. Negli uomini, il tasso grezzo è calato da 678 per 100.000 nel 2003 a 669 per 100.00 nel 2014 così come il tasso standardizzato che passa da 678 a 607 per 100.000 nello steso periodo, evidenziando una diminuzione più marcata.

Nelle donne invece il tasso grezzo è aumentato da 516 a 546 per 100.000 dal 2003 al 2014 ma il tasso standardizzato appare in lieve calo (516 vs 513).

Scenari futuri

Se negli anni '50 la popolazione italiana era costituita prevalentemente da bambini e pochissimi anziani (struttura a piramide nella Figura 4), nel 2050 la previsione è di una popolazione costituita in gran parte da anziani e pochi bambini. Questo comporta un aumentato rischio di sviluppare un tumore, in una popolazione complessa, affetta da comorbidità. ^{Figura 4}

L'invecchiamento della popolazione, legato ad un allungamento della vita media, è ben spiegato nella Tabella 12, in cui sono riportati i dati Istat relativi all'attesa di vita alla nascita per gli uomini e le donne italiane dal 1975 al 2015 con indicato l'incremento medio annuo in termini di mesi da un periodo al periodo precedente.

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

Attualmente l'aspettativa di anni di vita alla nascita è di 84,6 anni per le bambine e 80,1 per i bambini.

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

Come effetto dell'allungamento della durata della vita, la nostra popolazione si caratterizza per essere sempre più composta da anziani, che sono soggetti a quelle patologie cronico-degenerative, tra cui i tumori, che hanno il loro picco proprio nell'età adulta-avanzata. L'aspetto relativo al peso di soggetti di età avanzata nella popolazione è evidenziato anche dalla Tabella 13, che mostra quale sia la speranza di vita a diverse età: 65, 70, 75 e 80 anni, sia per gli uomini sia per le donne.

Queste speranze sono maggiori rispetto a quelle alla nascita perché sono relative

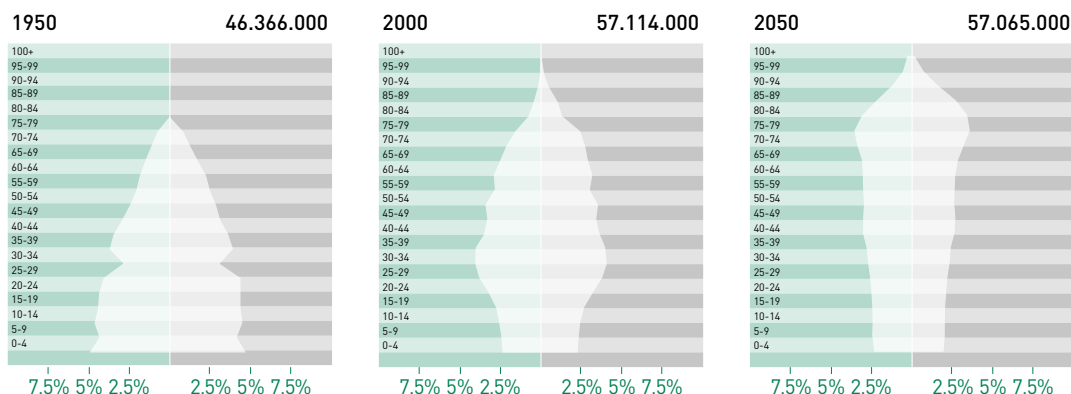


FIGURA 4. Struttura per età della popolazione italiana (<http://populationpyramid.net/it>)

a soggetti selezionati per il fatto di essere già sopravvissuti fino al compimento delle età indicate. Si può osservare come vi sia stato nel tempo un aumento della speranza di vita nel 2015 rispetto a 13 anni prima e come, anche per gli ottantenni, ci sia una prospettiva di vita di molti anni.

Visto che l'incidenza dei tumori è correlata all'invecchiamento della popolazione ed è diversa negli uomini e nelle donne, lo scenario futuro potrebbe essere riassunto dai rischi età-specifici presentati (Tabella 14).

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

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

	Maschi		Femmine	
	S* (in anni)	Δ** (in mesi)	S* (in anni)	Δ** (in mesi)
1975	69,4	-	75,8	-
1980	70,5	2,6	77,2	3,4
1985	72,1	3,8	78,6	3,4
1990	73,6	3,6	80,1	3,6
1995	74,8	2,9	81,1	2,4
2000	76,5	4,1	82,3	2,9
2005	78,1	3,8	83,6	3,1
2010	79,3	2,9	84,3	1,7
2015	80,1	2,8	84,6	1,7

TABELLA 12. Speranza di vita alla nascita per sesso e anno di nascita (www.demo.istat.it)

* Speranza di vita alla nascita.

** Differenza media annua in mesi rispetto al periodo precedente.

	Maschi		Femmine	
	2002	2015	2002	2015
65 anni	16,9	18,7	20,8	21,9
70 anni	13,3	14,9	16,6	17,6
75 anni	10,2	11,3	12,7	13,6
80 anni	7,5	8,2	9,3	9,9

TABELLA 13. Speranza di vita a diverse età, per maschi e femmine, nel 2002 e nel 2015 (www.demo.istat.it)

Sede	0-49 anni		50-69 anni		70-84 anni	
	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine	Maschi	Femmine
Vie aerodigestive superiori*	661	1.870	90	420	88	365
Esofago	5.001	28.572	523	2.273	317	1.198
Stomaco	1.157	1.283	130	253	47	96
Colon-retto	389	394	38	56	18	30
Colon	614	601	57	81	25	40
Retto	1.059	1.157	112	177	59	115
Fegato	918	4.167	102	390	52	121
Colecisti e vie biliari	8.334	8.334	530	548	181	211
Pancreas	1.667	2.128	154	235	72	90
Polmone	585	736	32	86	14	60
Osso	1.601	2.248	3.031	4.652	2.632	4.001
Cute (melanomi)	291	215	161	219	133	260
Mesotelioma	14.286	22.223	681	2.532	329	1.087
Sarcoma di Kaposi	4.082	28.572	2.021	9.091	834	2.501
Tessuti molli	1.352	1.870	914	1.334	516	1.076
Mammella		42	1.640	18		21
Utero cervice		442		415		596
Utero corpo		674		90		111
Ovaio		496		179		171
Prostata	1.539		21		13	
Testicolo	205		2.062		5.001	
Rene, vie urinarie**	520	1.053	101	262	67	157
Parenchima	555	1.087	116	292	85	191
Pelvi e vie urinarie	9.524	28.572	776	2.565	312	878
Vescica***	482	1.493	42	219	20	120
Sistema nervoso centrale	555	764	279	432	215	274
Tiroide	330	100	286	119	550	327
Linfoma di Hodgkin	481	541	1.258	1.981	1.493	2.021
Linfoma non-Hodgkin	348	506	138	192	87	127
Mieloma	2.084	2.778	302	385	140	206
Leucemie	413	543	242	400	108	198
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	27	16	5	7	3	5

TABELLA 14. Numero di soggetti che è necessario seguire nel corso della vita, da 0 a 49 anni, da 50 a 69 anni e da 70 a 84 anni, per trovarne uno che sviluppi un tumore, per sesso e tipo tumorale. Pool AIRTUM 2010-2014

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

** Comprende rene, pelvi e uretere.

*** Comprende sia tumori infiltranti che non infiltranti.

2 Dati nazionali

Direttivo AIRTUM e AIRTUM Working Group

segreteria.airtum@inferenze.it

Incidenza

I confronti geografici presentati in questo capitolo sono basati sui dati AIRTUM 2010-2014. Persiste in Italia un quadro eterogeneo per i principali indicatori epidemiologici (incidenza, sopravvivenza, mortalità e prevalenza), con un gradiente Nord-Sud per la maggior parte delle sedi tumorali.

Si osserva ancora un gradiente geografico per l'incidenza tumorale con livelli che si riducono dal Nord al Sud. Infatti, il tasso d'incidenza standardizzato (sulla popolazione europea) per tutti i tumori è tra gli uomini più basso del 4% al Centro e del 13% al Sud/Isole rispetto al Nord e per le donne del 6% e del 16% rispettivamente. ^{Figura 5}

Alla base di queste differenze possono esserci fattori protettivi (differenti stili di vita, abitudini alimentari, fattori riproduttivi) che ancora persistono nelle regioni del Centro e Sud/Isole, ma anche una minore esposizione a fattori cancerogeni (abitudine

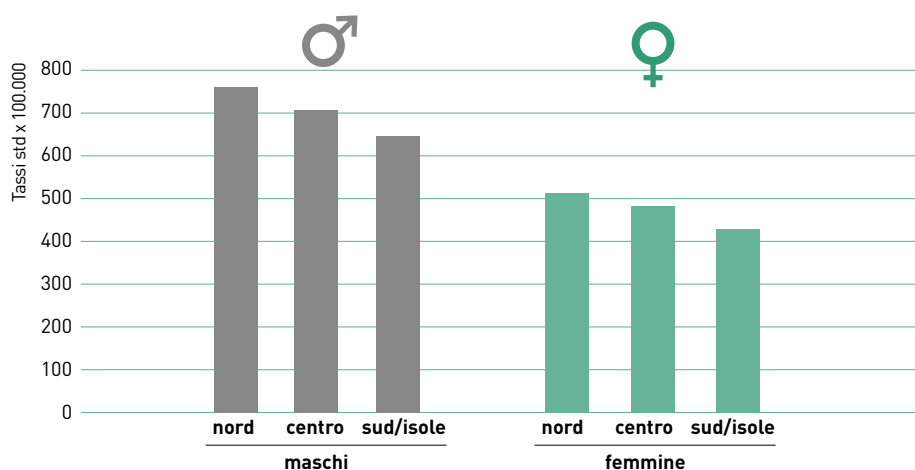


Figura 5. AIRTUM 2010-2014. Tutti i tumori, esclusi i tumori della cute non melanomi. Tassi d'incidenza standardizzati sulla nuova popolazione europea per area geografica e sesso

Nota: è stata utilizzata la nuova popolazione standard europea (Eurostat 2013).

INCIDENZA	Maschi			Femmine		
	Nord	Centro	Sud e isole	Nord	Centro	Sud e isole
Vie aerodigestive superiori*	27.7	22.3	24.4	7.0	5.3	5.1
Esofago	6.9	3.8	3.6	1.8	1.3	0.8
Stomaco	33.9	37.6	24.1	17.0	20.7	13.1
Colon-retto	90.4	98.8	85.1	57.9	62.1	54.9
Colon	64.0	64.9	56.6	42.1	42.5	38.6
Retto	26.3	33.9	28.6	15.8	19.6	16.3
Fegato	31.6	21.3	31.3	10.4	7.8	12.9
Colecisti e vie biliari	7.7	7.1	8.3	6.4	6.6	8.0
Pancreas	24.6	18.9	17.5	18.3	15.7	13.6
Polmone	108.9	99.8	104.2	36.2	31.1	22.0
Osso	1.6	1.4	1.4	1.1	1.1	1.0
Cute (melanomi)	22.4	24.0	12.4	18.2	18.2	10.5
Mesotelioma	5.2	3.5	3.5	1.7	0.5	0.8
S. di Kaposi	1.9	1.0	2.6	0.5	0.2	0.9
Tessuti molli	4.5	4.0	3.6	2.8	2.3	2.1
Mammella	1.9	1.5	1.7	162.9	141.5	127.1
Utero cervice				8.1	7.8	6.9
Utero corpo				24.3	24.9	22.5
Ovaio				15.7	15.9	13.8
Prostata	144.4	140.0	109.0			
Testicolo	7.6	7.1	6.4			
Rene, vie urinarie**	32.5	30.6	19.3	13.3	12.5	8.3
Parenchima	27.5	26.4	15.4	11.5	11.0	7.1
Pelvi e vie urinarie	4.9	4.1	3.9	1.7	1.4	1.2
Vescica***	75.9	77.4	85.0	14.9	14.8	13.5
Sistema nervoso centrale	11.2	11.4	10.2	8.0	8.4	7.4
Tiroide	9.6	11.6	10.2	26.0	28.6	27.6
Linfoma di Hodgkin	4.1	5.0	3.9	3.4	3.4	3.2
Linfoma non-Hodgkin	25.4	23.9	19.3	17.5	13.8	13.8
Mieloma	11.5	11.4	10.8	8.4	7.5	7.3
Leucemie	17.2	17.7	16.8	10.1	10.3	10.5
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	733.5	704.8	640.1	513.4	482.3	429.3

TABELLA 15. AIRTUM 2010-2014. Tassi di incidenza standardizzati sulla popolazione nuova europea per area geografica e sesso (x 100.000). Nota: è stata utilizzata la nuova popolazione standard europea (Eurostat 2013).

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

** Comprende rene, pelvi e uretere.

*** Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

INCIDENZA	Maschi		Femmine	
	Centro	Sud e isole	Centro	Sud e isole
Vie aerodigestive superiori*	-19%	-12%	-24%	-27%
Esofago	-45%	-48%	-28%	-56%
Stomaco	10.9%	-29%	22%	-23%
Colon-retto	9%	-6%	7%	-5%
Colon	1%	-12%	1%	-8%
Retto	29%	9%	24%	3%
Fegato	-33%	-1%	-25%	24%
Colecisti e vie biliari	-8%	8%	3%	25%
Pancreas	-23%	-29%	-14%	-26%
Polmone	-8%	-4%	-14%	-39%
Osso	-13%	-13%	0%	-9%
Cute (melanomi)	7%	-45%	0%	-42%
Mesotelioma	-33%	-33%	-71%	-53%
S. di Kaposi	-47%	37%	-60%	80%
Tessuti molli	-11%	-20%	-18%	-25%
Mammella	-21%	-11%	-13%	-22%
Utero cervice			-4%	-15%
Utero corpo			2%	-7%
Ovaio			1%	-12%
Prostata	-3%	-25%		
Testicolo	-7%	-16%		
Rene, vie urinarie**	-6%	-41%	-6%	-38%
Parenchima	-4%	-44%	-4%	-38%
Pelvi e vie urinarie	-16%	-20%	-18%	-29%
Vescica***	2%	12%	-1%	-9%
Sistema nervoso centrale	2%	-9%	5%	-8%
Tiroide	21%	6%	10%	6%
Linfoma di Hodgkin	22%	-5%	0%	-6%
Linfoma non-Hodgkin	-6%	-24%	-21%	-21%
Mieloma	-1%	-6%	-11%	-13%
Leucemie	3%	-2%	2%	4%
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	-4%	-13%	-6%	-16%

TABELLA 16. AIRTUM 2010-2014. Tassi di incidenza standardizzati sulla nuova popolazione europea per area geografica e sesso (x 100.000). Differenze percentuali rispetto al Nord

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

** Comprende rene, pelvi e uretere.

*** Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

al fumo, inquinamento ambientale ecc.). È necessario considerare che le diagnosi effettuate oggi sono associate con esposizioni (ad agenti cancerogeni) avvenute anche molti anni prima: per tale motivo il fenomeno di omogeneizzazione degli stili di vita che sta caratterizzando oggi il nostro Paese verosimilmente si rifletterà sul numero delle nuove diagnosi negli anni futuri, eliminando le differenze tra aree; nel 2018 ancora permangono delle differenze che derivano dalle abitudini alimentari, dall'abitudine al fumo, dagli stili di vita, etc. che gli italiani hanno sperimentato negli ultimi venti-trenta anni. Queste differenze appaiono già leggermente più contenute nel sesso maschile rispetto a quanto non lo fossero in anni precedenti.

Nelle Regioni del Sud/Isole, dove gli screening oncologici sono ancora poco diffusi, non si è osservata la riduzione della mortalità e dell'incidenza dei tumori della mammella, del colon-retto e della cervice uterina.

Com'è possibile osservare nelle Tabelle 15 e 16, per molti tumori la frequenza, al netto dell'invecchiamento, è superiore al Nord rispetto al Sud/Isole in entrambi i sessi. Per alcuni tumori (esofago, melanoma) si confermano tassi d'incidenza doppi al Nord rispetto al Sud/Isole per entrambi i sessi. Anche per il rene e la pelvi renale l'incidenza è marcatamente minore al Sud/Isole in entrambi i sessi, così come per il tumore della prostata che continua a far registrare tassi di incidenza più elevati nelle Regioni del Nord. Da segnalare, in controtendenza per entrambi i sessi, una incidenza maggiore al Sud/ Isole del tumore delle vie biliari, del sarcoma di Kaposi e della tiroide, rispetto al Nord. Nelle donne si evidenzia un'incidenza maggiore al Sud/Isole per il tumore del fegato. Il dato, già noto nella letteratura scientifica, è stato messo in relazione a locali condizioni genetiche e ambientali (come la prevalenza di infezione da virus dell'epatite B e/o C per il tumore del fegato) peculiari delle zone del Meridione d'Italia.

Mortalità

Anche per la mortalità si va riducendo il gradiente Nord-Sud che si osservava negli anni passati, con la tendenza all'allineamento dei valori per effetto dei trend di mortalità, che globalmente si stanno riducendo al Nord e al Centro mentre restano stabili al Sud/ Isole.^{Tabella 17}

Attualmente, per la totalità dei tumori, si osservano valori inferiori di circa il 5-10% sia al Centro sia al Sud/Isole, più marcati tra le donne, rispetto al Nord.^{Tabella 18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza è il principale outcome in campo oncologico e permette, attraverso la misura del tempo dalla diagnosi, di valutare l'efficacia del sistema sanitario nel suo complesso nei confronti della patologia tumorale.

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

MORTALITÀ	Maschi			Femmine		
	Nord	Centro	Sud e isole	Nord	Centro	Sud e isole
Vie aerodigestive superiori*	12	9.4	12	2.7	2.3	2.3
Esofago	6.5	3.7	3.2	1.6	0.9	0.8
Stomaco	24.6	28.2	18.1	12.2	13.5	10.1
Colon-retto	39.1	41.3	38.9	22.8	23.3	23.7
Colon	29.3	31.1	31	17.3	18.1	19.4
Retto	9.8	10.2	7.8	5.5	5.1	4.3
Fegato	26.5	16.8	27.2	9.6	6	11.8
Colecisti e vie biliari	5.8	6	5.9	5.2	5.8	5.8
Pancreas	22.5	17.1	16.5	16.8	14.8	12.2
Polmone	96.5	88.2	86.7	27.6	23.5	16.4
Osso	0.9	0.9	1.5	0.6	0.5	0.8
Cute (melanomi)	4.3	4.5	3.2	2.3	2.2	2.1
Mesotelioma						
S. di Kaposi						
Tessuti molli	1.8	1.3	1.3	1.2	0.7	0.7
Mammella	0.6	0.4	0.7	35.9	30.9	33.5
Utero totale	0	0	0	7.7	8.6	9
Ovaio	0	0	0.1	10.7	8.8	8.6
Prostata	29	30.4	35.7	0	0	0
Testicolo	0.3	0.5	0.4	0.0	0.0	0.0
Rene, vie urinarie	12.2	10.8	8.1	4.4	3.8	3.1
Vescica	16.9	19.7	23.7	3.5	3.5	3.6
Sistema nervoso centrale	8.5	9.8	8.3	5.7	6.8	6
Tiroide	0.8	0.8	0.8	0.9	0.7	1
Linfoma di Hodgkin	0.6	1	1.1	0.5	0.5	0.6
Linfoma non-Hodgkin	10.7	8.7	7.9	6.7	5.3	4.9
Mieloma	6.4	7.4	5.7	4.4	4.2	3.9
Leucemie	12.4	14.3	13.2	6.9	8	7.8
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	376.0	345.7	357.8	211.9	190.9	188.2

TABELLA 17. AIRTUM 2010-2014. Tassi di mortalità standardizzati sulla nuova popolazione europea (Eurostat 2013) per area geografica e sesso (x 100.000)

Nota: è stata utilizzata la nuova popolazione standard europea (Eurostat 2013).

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

MORTALITÀ	Maschi		Femmine	
	Centro	Sud e isole	Centro	Sud e isole
Vie aerodigestive superiori*	-22%	0%	-15%	-15%
Esofago	-43%	-51%	-44%	-50%
Stomaco	15%	-26%	11%	-17%
Colon-retto	6%	-1%	2%	4%
Colon	6%	6%	5%	12%
Retto	4%	-20%	-7%	-22%
Fegato	-37%	3%	-38%	23%
Colecisti e vie biliari	3%	2%	12%	12%
Pancreas	-24%	-27%	-12%	-27%
Polmone	-9%	-10%	-15%	-41%
Osso	0%	67%	-17%	33%
Cute (melanomi)	5%	-26%	-4%	-9%
Tessuti molli	-28%	-28%	-42%	-42%
Mammella	-33%	17%	-14%	-7%
Utero totale			12%	17%
Ovaio			-18%	-20%
Prostata	5%	23%		
Testicolo	67%	33%		
Rene, vie urinarie	-11%	-34%	-14%	-30%
Vescica	17%	40%	0%	3%
Sistema nervoso centrale	15%	-2%	19%	5%
Tiroide	0%	0%	-22%	11%
Linfoma di Hodgkin	67%	83%	0%	20%
Linfoma non-Hodgkin	-19%	-26%	-21%	-27%
Mieloma	16%	-11%	-5%	-11%
Leucemie	15%	6%	16%	13%
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	-8%	-5%	-10%	-11%

TABELLA 18. AIRTUM 2010-2014. Tassi di mortalità standardizzati sulla nuova popolazione europea (Eurostat 2013) per area geografica e sesso (x 100.000). Differenze percentuali rispetto al Nord

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

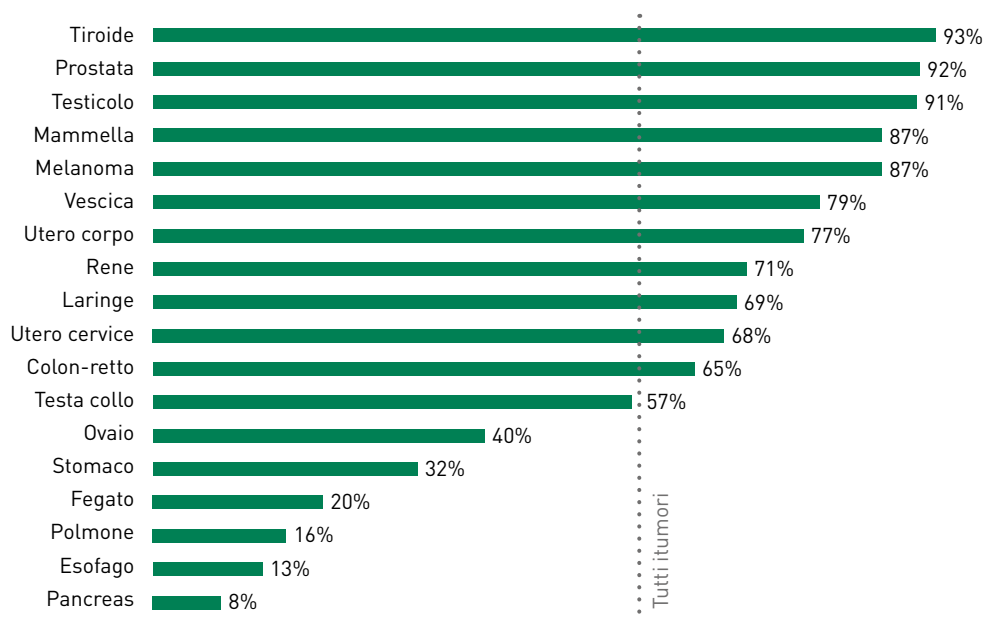


FIGURA 6. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) per il periodo di incidenza 2005-2009 (pool AIRTUM), uomini e donne

In questo capitolo, sono presentati i dati dell'ultima monografia AIRTUM sulla sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia¹ in confronto con le precedenti pubblicazioni.²⁻⁴

Il metodo utilizzato per valutare la sopravvivenza oncologica è la cosiddetta sopravvivenza netta, ovvero la sopravvivenza non imputabile ad altre cause diverse dal cancro. I pazienti con tumore sono esposti al rischio di morire per questa malattia, ma anche per tutte le altre cause che interessano la popolazione non affetta da tumore. È, quindi, necessario utilizzare indicatori che tengano conto del fatto che un paziente possa morire come conseguenza della malattia in studio o, eventualmente, per altre cause, dette appunto "cause competitive". Stimare la sopravvivenza netta consiste nel ricondursi alla ipotetica (fittizia) situazione in cui la patologia in studio sia l'unica causa di morte.

La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è un indicatore ampiamente entrato nell'uso comune, sebbene non rappresenti un valore soglia per la guarigione. Questa, infatti, può essere raggiunta in tempi diversi (minori dei 5 anni, come per il tumore del testicolo o della tiroide, o maggiori, come per il tumore della mammella femminile) con differenze importanti anche in funzione del sesso e dell'età alla quale è stata fatta la diagnosi.^{2,5}

I valori di sopravvivenza osservati per tutti i tumori dipendono dai livelli di sopravvivenza rilevati per le singole patologie, anche molto diversi, che variano da 90% circa (dopo 5 anni dalla diagnosi) per tumori quali testicolo, mammella e prostata e scendono a meno del 10% per tumori come il pancreas (Figura 6).

Per molte forme tumorali la sopravvivenza si riduce all'aumentare dell'età; per tale motivo nelle aree in cui la proporzione di anziani è maggiore, la sopravvivenza può essere inferiore per il solo effetto della più rilevante quota di anziani. Pertanto il confronto della sopravvivenza tra aree geografiche diverse si esegue considerando indicatori standardizzati, in altre parole al netto dell'effetto dell'età.

Sopravvivenza: cambiamenti nel tempo

Nella Tabella 19 la sopravvivenza netta (standardizzata per età), a 5 anni dalla diagnosi, è presentata, per molte delle sedi tumorali principali, per il pool dei registri italiani per i casi di tumore diagnosticati nel periodo 2005-2009 rispetto a quelli diagnosticati nei quinquenni 1990-1994,² 1995-1999,³ e 2000-2004.⁴ La sopravvivenza a 5 anni è aumentata rispetto a quella dei casi diagnosticati nei quinquenni precedenti sia per gli uomini (54% nel 2005-2009 contro il 51% nel 2000-2004, il 46% nel '95-'99 e il 39% nel '90-'94) sia per le donne (rispettivamente 63% vs 60%, 58% e 55%). Su questo risultato positivo complessivo ha influito il miglioramento della sopravvivenza per alcune delle sedi tumorali più frequenti: colon-retto (attualmente 65% per entrambi i sessi), mammella femminile (87%), prostata (91%) (Figura 7).

Per il tumore della mammella, l'analisi del trend evidenzia un consistente aumento della sopravvivenza nel corso del tempo, ma più ridotto nei periodi più recenti (Figura 7).

L'introduzione dello screening per le neoplasie del colonretto in diverse aree italiane si è avuta a partire dai primi anni Duemila e potrebbe avere causato un incremento della sopravvivenza nel primo o nei primi round di screening per la diagnosi di lesioni infiltranti asintomatiche in persone sottoposte al test per la prima volta. Con lo screening a regime dovrebbe prevalere un effetto di riduzione dell'incidenza legata alla rimozione degli adenomi avanzati (Figura 7).

Per alcuni tumori a cattiva prognosi, i miglioramenti della sopravvivenza sono stati contenuti negli anni recenti, è il caso ad esempio del tumore del polmone (15% per gli uomini e 19% per le donne) (Figura 7), del pancreas (7% e 9%) e colecisti (17% e 15%). 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, oltre all'anticipazione diagnostica, anche una certa quota di sovradiagnosi, vale a dire di tumori che sarebbero rimasti "silenziosi" senza l'incremento degli esami diagnostici. Questo fenomeno interessa, ad esempio, il tumore della prostata, per il quale la crescita della sopravvivenza è stata particolarmente rilevante tra i quinquenni 1990-94 e 1995-99 (+14 punti percentuali) e i quinquenni 1995-99 e 2000-04 (+9 punti percentuali); tale incremento è presumibilmente associato all'esteso utilizzo del test per la ricerca dell'antigene prostatico specifico (PSA) che, insieme con i successivi accertamenti diagnostici, ha portato all'identificazione di forme in una fase clinica precoce e quindi suscettibile di un trattamento efficace, ma anche di una quota rilevante di casi a comportamento poco aggressivo. La variazione osservata tra il quinquennio 2005-09 e il precedente è invece più contenuta (+3 punti percentuali); questo fenomeno, letto congiuntamente all'andamento dell'incidenza (vedi capitolo andamenti temporali), che mostra un arresto della crescita e una successiva riduzione del numero delle nuove diagnosi, può essere associato a una saturazione delle attività di screening spontaneo, per esempio nelle classi di età più avanzate (Figura 7). Il rapporto benefici/danni dell'uso

	Uomini				Donne			
	1990-94^	1995-99^^	2000-04^^^	2005-09^^^^	1990-94^	1995-99^^	2000-04^^^	2005-09^^^^
Vie aerodigestive superiori*	34	56	55	57	50	56	56	58
Esofago	7	12	11	13	11	12	14	13
Stomaco	26	30	30	31	30	35	36	34
Colon	52	58	59	66	53	60	61	66
Retto	47	53	57	62	49	56	58	63
Colon-retto	50	57	59	65	52	59	60	65
Fegato	7	11	15	21	9	12	16	20
Colecisti e vie biliari	11	14	17	17	11	14	16	15
Pancreas	4	5	6	7	5	8	9	9
Polmone	10	12	13	15	11	15	17	19
Osso	44	62	50	60	53	62	61	65
Cute (melanomi)	71	80	82	85	82	87	89	89
Mesotelioma	-	8	8	9	-	8	9	9
S. di Kaposi	-	77	85	85	-	77	89	85
Tessuti molli	60	62	63	64	53	65	65	64
Prostata	65	79	88	91				
Testicolo	93	88	91	91				
Mammella					81	83	85	87
Utero cervice					66	65	68	68
Utero corpo					77	76	76	77
Ovaio					37	36	38	40
Parenchima renale	60	64	67	70	61	66	70	72
Pelvi e vie urinarie	-	58	62	60	-	58	56	60
Vescica**	70	72	79	80	72	72	76	78
Sistema nervoso centrale	17	19	21	23	19	20	27	26
Tiroide	75	79	88	90	86	88	91	95
Linfoma di Hodgkin	74	80	81	82	79	80	85	87
Linfoma non-Hodgkin	51	53	59	63	57	58	61	67
Mieloma	32	43	46	51	37	44	47	51
Leucemie	32	43	46	48	33	44	45	47
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	39	46	51	54	55	58	60	63

TABELLA 19. Confronto nel tempo della sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) per periodo di incidenza 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004 e 2005-2009 (pool AIRTUM)

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

**Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

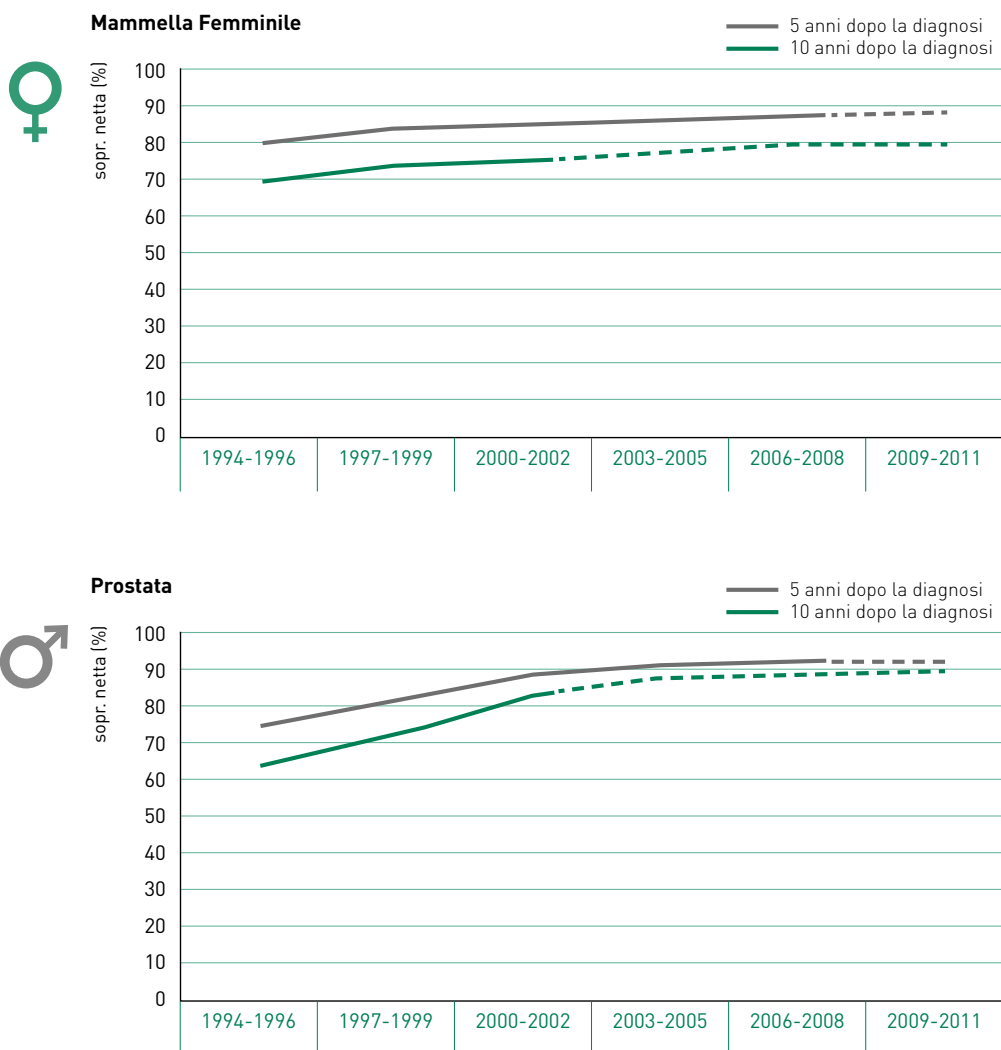


FIGURA 7. Tumore della mammella femminile, tumore della prostata, tumore del colon-retto (uomini e donne), tumore del polmone (uomini e donne). Trend temporale della sopravvivenza netta a 5 e 10 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) per periodo di incidenza (pool AIRTUM). Modificato da: AIRTUM Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2016. Sopravvivenza. Epidemiol Prev 2018; 41(2):Suppl. 1

del test del PSA come test di screening è ancora ampiamente discusso. Ad esempio lo studio ERSPC ha evidenziato una sostanziale riduzione della mortalità (il 21% dopo 13 anni) attribuibile al test con PSA, ma i risultati non sono sufficienti a giustificare un'attività di screening su base di popolazione.⁶ Anche il tumore della tiroide (sopravvivenza a 5 anni nel periodo 2005-09, pari al 90% tra gli uomini e al 95% tra le donne) può essere interessato da un fenomeno di sovradiagnosi. La diffusione di nuove tecniche



diagnostiche, combinata con un aumento della sorveglianza medica della funzionalità tiroidea, rende conto della diagnosi di una quota rilevante dei casi, comportando un importante effetto di sovradiagnosi che in molti Paesi supera il 70% dei casi come effetto collaterale di una variazione di intensità e qualità delle attività diagnostiche.⁷

È ipotizzabile un ruolo, seppur parziale, della sovradiagnosi anche per gli incrementi della sopravvivenza del melanoma (sopravvivenza a 5 anni nel periodo più

recente pari all'85% e all'88% tra uomini e donne rispettivamente). L'aumento della sopravvivenza, più evidente nel genere maschile, potrebbe risultare da una crescente partecipazione negli anni degli uomini alle attività di diagnosi precoce (autoesame dei nevi e screening opportunistico), attenuando gli effetti della tradizionale maggior partecipazione delle donne alla diagnosi precoce del melanoma.¹

Sopravvivenza: confronto per età

La sopravvivenza per molti tumori presenta un trend decrescente al crescere dell'età. ^{Tabella 20} Le cause possono essere molte, tra queste la maggiore presenza di altre patologie (comorbidità) che controindicano l'applicazione dei protocolli terapeutici più efficaci o comunque, pur non controindicandoli, possono aumentare la sensibilità agli effetti collaterali delle terapie.

La Tabella 20 conferma l'andamento solitamente decrescente della sopravvivenza all'aumentare dell'età. Fanno eccezione a questo trend il tumore del colon-retto, che presenta valori leggermente superiori per la fascia 55-64 rispetto a quelle 15-44 e 45-54 anni (con un possibile ruolo dell'anticipazione diagnostica nelle aree in cui sono attivi programmi di screening), il tumore della mammella, caratterizzato da valori superiori nell'età 45-54 anni rispetto a quella 15-44 anni (con un possibile ruolo della presenza in età giovanile di forme maggiormente aggressive, tra cui anche le forme ereditarie) e il tumore della prostata, con sopravvivenze omogenee prima dei 65 anni.

La riduzione della sopravvivenza all'aumentare dell'età alla diagnosi è particolarmente evidente per i tumori dell'ovaio, del sistema nervoso centrale, il linfoma di Hodgkin, il mieloma, la cervice uterina, le leucemie, la prostata e l'osso, per i quali la differenza fra prima e ultima classe è di oltre 40 punti percentuali. Al contrario l'effetto dell'età è, seppur presente con le caratteristiche già indicate, meno evidente per il tumore della mammella femminile e del colon-retto, per i quali la riduzione fra età 15-44 e 75+ anni è di 12 e 15 punti percentuali rispettivamente.

Sopravvivenza: confronti internazionali

La sopravvivenza per tutti i tumori, esclusi i cutanei non melanomatosi, pur essendo molto utilizzata in sanità pubblica come indicatore complessivo della qualità di un sistema sanitario nazionale, è connotata da importanti limiti che ne riducono l'utilità: in primis dipende profondamente da quali specifici tumori contribuiscono al totale (case-mix) e dunque dalla diversa frequenza dei singoli tumori nei Paesi; in secondo luogo può essere influenzata dai cambiamenti classificativi, infatti l'inclusione di entità nosografiche a buona prognosi tra i tumori maligni può portare a un solo apparente aumento della sopravvivenza complessiva.

Considerando questa premessa, questo indicatore mette in risalto l'impatto della differente organizzazione dei sistemi sanitari, del diverso accesso a percorsi di prevenzione secondaria organizzata e spontanea e di terapia, e i fattori socio-economici, che possono agire in modo diverso sulla sopravvivenza dei singoli tumori e influenzano tale indicatore in modo molto complesso.¹

In tutti i Paesi occidentali si assiste a un aumento della sopravvivenza per tumore. Nella Tabella 21 è riportato il confronto della sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi in Italia (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2005-2009)¹ e in Europa (stima

Classe di età (anni)	15-44	45-54	55-64	65-74	75+
Vie aerodigestive superiori*	69	60	60	58	49
Esofago	19	22	16	13	7
Stomaco	40	39	37	33	22
Colon	69	70	72	68	56
Retto	69	69	70	66	49
Colon-retto	69	70	71	67	54
Fegato	31	30	25	20	11
Colecisti e vie biliari	25	27	20	14	8
Pancreas	28	13	8	6	3
Polmone	29	20	19	16	8
Osso	70	82	61	58	29
Cute (melanomi)	94	90	87	84	73
Mesotelioma	28	14	9	8	3
S. di Kaposi	82	89	84	88	83
Tessuti molli	72	73	66	57	45
Mammella	91	92	91	89	79
Utero cervice	84	77	71	59	36
Utero corpo	89	88	86	78	62
Ovaio	73	61	50	36	17
Testicolo	97	96	93	81	59
Rene, vie urinarie					
Parenchima renale	87	82	77	73	56
Pelvi e vie urinarie	84	72	68	60	44
Vescica**	96	89	86	80	66
Sistema nervoso centrale	55	24	12	7	4
Tiroide	100	99	96	94	70
Linfoma di Hodgkin	93	89	83	64	43
Linfoma non-Hodgkin	83	81	77	66	44
Mieloma	78	71	62	48	29
Leucemie	68	69	62	45	25
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute (uomini)	79	63	62	59	44
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute (donne)	86	81	73	62	42
Classe di età (anni)	15-54	55-64	65-74	75-84	85+
Prostata	95	96	96	88	52

TABELLA 20. Uomini e donne. Confronto della sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi per fascia di età. Uomini e donne, casi diagnosticati nel quinquennio 2005-2009 (Pool AIRTUM)

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

**Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti.

Sede	Italia ¹	Europa ⁸					
		Totale Europa	Paesi scandinavi	Regno Unito e Irlanda	Centro Europa	Sud Europa	Est Europa
Vie aerodigestive superiori	70	59	62	62	61	62	47
Esofago	13	12	11	13	15	10	8
Stomaco	32	25	22	17	28	30	19
Colon	66	57	59	52	61	59	49
Retto	62	56	60	54	60	55	45
Fegato	20	12	8	8	13	15	6
Colecisti e vie biliari	16	17	13	18	17	16	13
Pancreas	8	7	5	5	7	8	6
Polmone	16	13	12	9	15	13	11
Cute (melanomi)	87	83	88	86	88	83	74
Mesotelioma	9	7	6	5	6	7	8
Mammella (donne)	87	82	85	79	84	84	74
Utero cervice	68	62	67	59	65	65	57
Utero corpo	77	76	83	76	79	75	73
Ovaio	40	38	41	31	41	38	34
Prostata	92	83	85	81	88	86	72
Testicolo	91	89	93	92	92	89	80
Rene, vie urinarie	71	61	56	48	65	64	58
Vescica	80	69	73	71	68	75	65
Sistema nervoso centrale	24	20	24	18	23	20	19
Linfoma di Hodgkin	84	81	85	79	83	81	74
Linfoma non-Hodgkin	65	59	63	57	63	59	50
Mieloma	51	39	39	36	41	42	32
Leucemia linfatica acuta	39	39	44	38	42	36	31
Leucemia linfatica cronica	74	70	75	70	74	68	58
Leucemia mieloide acuta	20	17	18	15	17	16	13
Leucemia mieloide cronica	56	53	56	51	58	51	33
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute (uomini)	54	49	49	45	51	50	41
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute (donne)	63	57	59	53	59	59	51

TABELLA 21. Confronto della sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi in Italia (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2005-2009) e in Europa (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2000-2007). Uomini e donne.

basata su casi diagnosticati nel periodo 2000-2007, studio EUROCARE-5)⁸ per le principali sedi tumorali per uomini e donne assieme.

Nella Tabella 22 è riportato il confronto della sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi in Italia (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2005-2009)¹, negli Stati Uniti (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2006-2012)⁹ e in Australia (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2007-2011).¹⁰

Le sedi tumorali considerate dipendono dalla disponibilità delle informazioni dei singoli studi.

La sopravvivenza a 5 anni del pool dei Registri Tumori italiani (54% per gli uomini e 63% per le donne) risulta più bassa di quella degli Stati Uniti (69% in entrambi i sessi) e dei Registri Tumori australiani (66% e 68%). A livello europeo, per entrambi i sessi la stima AIRTUM è più elevata della media europea riportata da EUROCARE-5, anche considerando le diverse aree geografiche europee, anche a causa al diverso case-mix applicato dai due studi.

Si osserva che nei Paesi europei la sopravvivenza per tutti i tumori è più alta nelle donne rispetto agli uomini: questo vantaggio di sopravvivenza si mantiene anche nelle singole sedi considerate per i confronti e può essere associato alla diversa diffusione di screening genere-specifici, alla maggior propensione alla diagnosi precoce nelle donne rispetto agli uomini o alla diversa prevalenza di comorbidità.

Nei confronti internazionali risaltano, come già in precedenti studi, le stime di Regno Unito e Irlanda, che evidenziano una sopravvivenza più bassa rispetto all'Italia e alla media europea di EUROCARE-5 per tutti i tumori considerati nel loro insieme e per la maggior parte delle singole sedi neoplastiche considerate, nonostante i miglioramenti registrati rispetto agli anni precedenti. Questa anomalia è stata oggetto di diverse valutazioni, tra cui un ritardo diagnostico e un accesso tardivo e non uniforme alle pratiche terapeutiche più avanzate.¹¹

In Italia si osserva una sopravvivenza più alta che nell'Europa settentrionale (caratterizzata dall'efficienza del sistema sociale e sanitario) per sedi quali laringe, esofago, stomaco, colon, retto, fegato, colecisti e vie biliari, pancreas, polmone, mesotelioma, mammella, cervice uterina, prostata, rene, vescica, linfoma non-Hodgkin, mieloma, leucemia mieloide acuta. I tumori per i quali si riscontra uno scarto maggiore in favore dell'Italia rispetto all'Europa settentrionale sono quelli del fegato (20% vs 8%), il mieloma (51% vs 39%), i tumori del rene (71% vs 56%), del colon (66% vs 59%) e della vescica urinaria (80% vs 73%). Per sedi come intestino tenue, melanoma della cute, corpo dell'utero, la sopravvivenza è più alta di quella italiana; si sottolinea il dato della mammella femminile (AIRTUM 87% vs USA 91%), del corpo dell'utero (77% vs 83%) del melanoma cutaneo (87% vs 93%), della tiroide (94% vs 98%), dei tumori ossei (62% vs 70%) e quello generalizzato delle neoplasie ematologiche. La sopravvivenza in Italia è invece più alta rispetto a quella statunitense per laringe (70% vs 62%) e sarcoma di Kaposi (85% vs 74%).

Probabilità reale di morte

La necessità di effettuare confronti nel tempo e nello spazio ha reso necessario l'utilizzo della misura della sopravvivenza netta, che esprime la probabilità sopravvivere alla patologia in studio nell'ipotetica fittizia situazione in cui le altre cause di morte

Sede tumorale	Italia ¹	Stati Uniti ⁹	Australia ¹⁰
Esofago	13	21	18
Stomaco	32	31	27
Colon-retto	65	66	67
Fegato	20	18	16
Colecisti e vie biliari	16	17	19
Pancreas	8	9	6
Polmone	16	19	14
Osso	62	70	67
Cute (melanomi)	87	93	90
Mesotelioma	9	9	6
Sarcoma di Kaposi	85	74	85
Tessuti molli	64	66	66
Mammella (donne)	87	91	90
Utero cervice	68	69	72
Utero corpo	77	83	83
Ovaio	40	46	43
Prostata	92	99	93
Testicolo	91	97	98
Rene, vie urinarie	71	75	73
Vescica	80	79	53.1
Sistema nervoso centrale	24	35	22
Tiroide	94	98	96
Linfoma di Hodgkin	84	89	87
Linfoma non-Hodgkin	65	73	72
Mieloma	51		45
Leucemia linfatica cronica	74	85	77
Leucemia mieloide acuta	20	27	25
Leucemia mieloide cronica	56	66	
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute (uomini)	54	69	66
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute (donne)	63	69	68

TABELLA 22. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi in Italia (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2005-2009),¹ negli Stati Uniti⁹ (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2006-2012) e in Australia¹⁰ (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2007-2011)

non esistano. Tuttavia pazienti e clinici possono manifestare l'esigenza di acquisire informazioni relative al contesto reale, nel quale sia la patologia in studio, sia le altre comorbidità possono agire.

Per tale motivo è stata introdotta per la prima volta nelle monografie AIRTUM¹ la stima della probabilità reale di morte (in inglese *crude probability of death*). Sono stimate congiuntamente la probabilità di morte per la patologia in studio e la probabilità di morte per altre cause (che assieme danno la probabilità di morte osservata) ed anche la probabilità di non morire.

È necessario considerare che il principale determinante della mortalità generale è l'età: essendo, quindi, il peso della mortalità generale estremamente diverso in pazienti con differenti età all'incidenza, abbiamo deciso di rappresentare la stima della probabilità reale di morte in funzione dell'età alla diagnosi.

Il riferimento temporale di 5 anni è molto importante poiché rappresenta la più comune misura sintetica usata per dare indicazioni sulla prognosi a breve termine, quindi abbiamo deciso di fornire, per questo come per altri indicatori, la sola stima a 5 anni.

La Figura 8 mostra l'andamento della probabilità reale di morte per tumore, la probabilità reale di morte per altre cause e la probabilità di sopravvivere entro 5 anni dopo la diagnosi. Ad esempio, per un paziente di 75 anni alla diagnosi, la probabilità reale di morte per tumore è stata pari a 44%, la probabilità reale di morte per altre cause è stata pari all'8% nei 5 anni successivi alla diagnosi.

Tuttavia, negli anziani, indicazioni sulla prognosi possono essere meglio desunte dal grafico della probabilità reale di morte. In questa fascia di età deve esser considera-

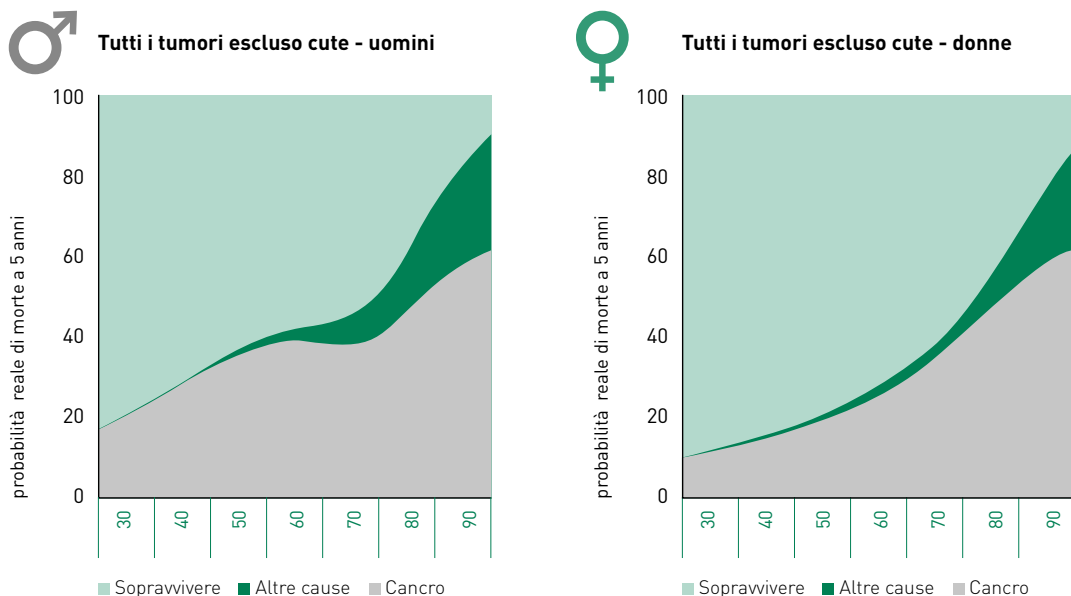


FIGURA 8. Confronto della probabilità reale di morte per tumore e per altre cause a 5 anni dalla diagnosi per età alla diagnosi e sesso in Italia (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2005-2009)

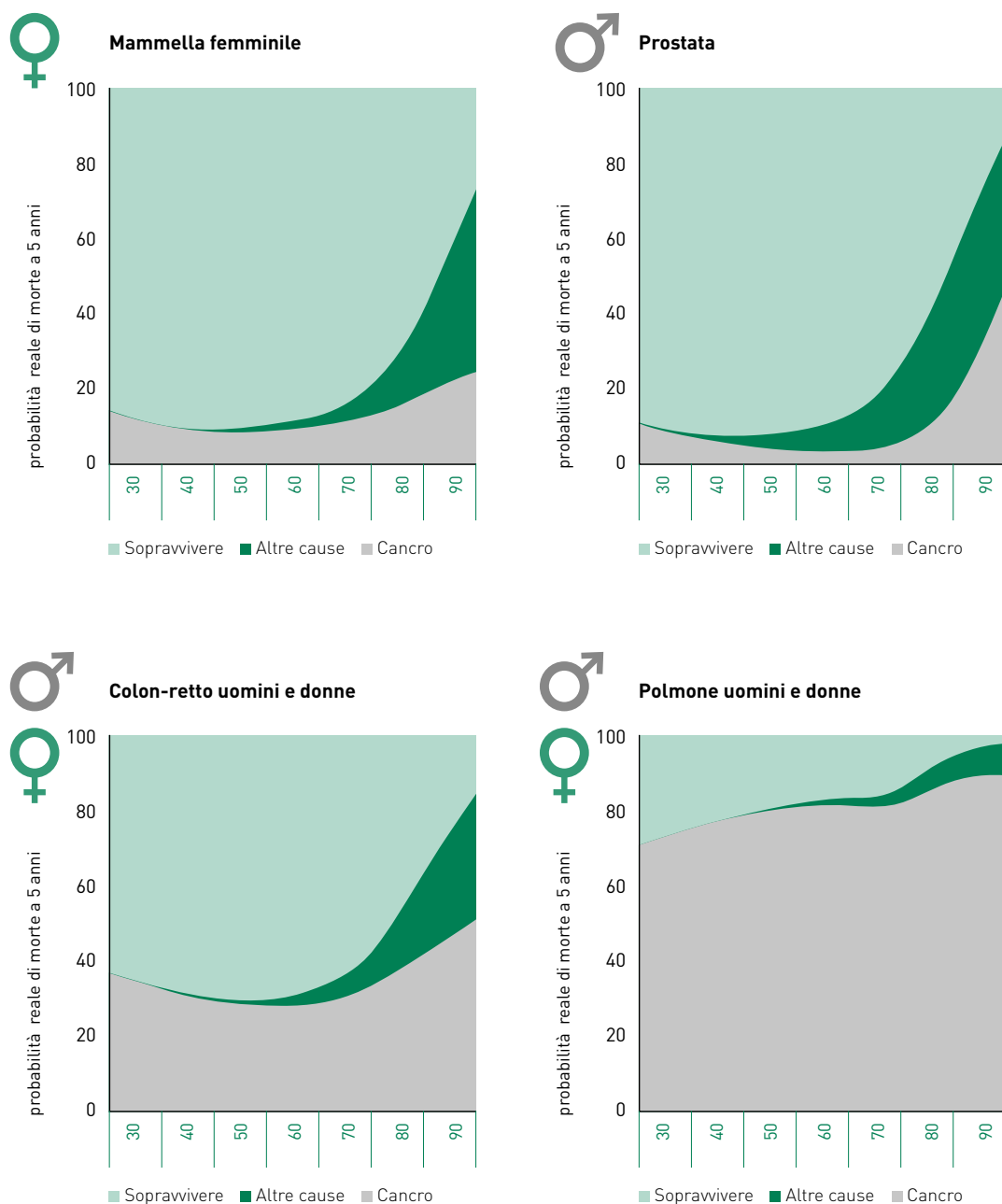


FIGURA 9. Tumore della mammella femminile, tumore della prostata, tumore del colonretto (uomini e donne), tumore del polmone (uomini e donne). Confronto della probabilità reale di morte per tumore e per altre cause a 5 anni dalla diagnosi per età alla diagnosi e sesso in Italia (stima basata su casi diagnosticati nel periodo 2005-2009)

to che il paziente neoplastico ha una probabilità non trascurabile di morire anche per altre cause di morte. Questo da un lato riduce la probabilità di morire a causa del tumore, dall'altro deve far considerare che in questi pazienti l'exitus si verifica più spesso di quanto indicato dalla sola probabilità di morte per tumore.

Nei più anziani le differenze di genere tendono a scomparire e perfino quelle tra diverse sedi si attenuano. In altre parole la vecchiaia estrema tende a eguagliare tutti in un quadro di accesso ritardato alla diagnosi, assenza di screening e minore aggressività diagnostico-terapeutica o assenza di trattamenti. Ulteriore elemento di riflessione è la riduzione della aspettativa di vita della popolazione generale con l'invecchiamento e la concomitanza negli anziani di più patologie legate a fattori di rischio comuni per tumori, quali le patologie cardiovascolari. Queste patologie condizionano pesantemente le scelte terapeutiche per la patologia oncologica e il trattamento della condizione cronica coesistente che sempre più spesso rappresenta la causa di decesso. Anche nelle età più avanzate la comparsa di un tumore comporta comunque una riduzione di qualche anno nella speranza di vita, nei pazienti che ne sono affetti rispetto a quelle della corrispondente popolazione generale.

La figura 9 mostra l'andamento della probabilità reale di morte per quattro differenti patologie: il tumore della mammella femminile, della prostata, del colon-retto e del polmone.

Si nota come la probabilità reale di morte per altre cause abbia un peso rilevante, a volte anche superiore a quella per la patologia, tra gli anziani, in particolare per patologie con buona prognosi, come prostata o mammella.

I grafici relative alle singole sedi tumorali sono disponibili on line (<http://www.registri-tumori.it/cms/pagine/i-tumori-italia>).

BIBLIOGRAFIA

1. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2016. Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2018; 41(2):Suppl. 1.
2. 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.
3. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2007. Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2007; 31(1):Suppl. 1.
4. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2011. Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2011; 26(5-6):Suppl. 1.
5. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2014. Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. *Epidemiol Prev* 2014; 6:Suppl. 1.
6. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. ERSPC Investigators. Screening and prostate cancer mortality: results of the European Randomised Study of Screening for Prostate Cancer (ERSPC) at 13 years of follow-up. *Lancet* 2014; 384:2027-35.
7. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, et al. Worldwide Thyroid-Cancer Epidemic? The Increasing Impact of Overdiagnosis. *N Engl J Med* 2016; 375:614-7.
8. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, et al. EURO-CARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO-CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15(1):23-34. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70546-1. PubMed PMID: 24314615.
9. <https://seer.cancer.gov/canques/survival.html>
10. Australian Institute of Health and Welfare 2014. Cancer in Australia: an overview 2014. Cancer series No 90. Cat. no. CAN 88. Canberra: AIHW.
11. Walters S, Benitez-Majano S, Muller P, et al. Is England closing the international gap in cancer survival? *Br J Cancer* 2015; 113(5):848-60. doi: 10.1038/bjc.2015.265.

Prevalenza

Cos'è la prevalenza?

La prevalenza dei tumori indica il numero di persone che vivono dopo una diagnosi neoplastica. Il numero di queste persone dipende sia dalla frequenza della malattia (incidenza) sia dalla prognosi (sopravvivenza). L'invecchiamento della popolazione italiana porta con sé un aumento dell'incidenza in numeri assoluti che, a sua volta, induce un aumento della prevalenza dei tumori. Inoltre, il numero di persone viventi dopo una diagnosi tumorale aumenta quanto più alta è stata la sopravvivenza.

Le stime di prevalenza sono calcolate in un periodo e in una popolazione definita e, in ambito oncologico, rispondono a molti quesiti: “Quanti sono gli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore?”; “Quanti dopo una diagnosi di tumore in età pediatrica?”; “Quanti pazienti oncologici guariranno dalla malattia?”; e quello più spesso formulato dai pazienti, “Quanti anni dovranno passare perché io possa ritenermi guarito/a?”.

Le risposte a tali domande si basano sulle analisi dei più recenti dati pubblicati dai Registri Tumori italiani¹ e sulle proiezioni da essi elaborate. Sono state utilizzate le informazioni raccolte su oltre 1,6 milioni di casi di tumore diagnosticati per tutte le età tra il 1976 e il 2009 e seguiti al follow-up fino a dicembre 2013. Le stime hanno incluso tutti i tumori maligni, esclusi quelli della pelle non-melanomatosi, e sono state calcolate per 50 tipi o raggruppamenti di tumore, oltre che per sesso, classe di età, area di residenza e anni trascorsi dalla diagnosi.

È stato mostrato che la prevalenza dei tumori ha seguito andamenti lineari nei primi anni 2000^{1,2} e, per questo, è ragionevole ipotizzare che tali andamenti si mantengano, almeno nel breve-medio periodo e per le principali sedi tumorali. Con questa assunzione, è stata effettuata la proiezione al 1.1.2018 del numero di persone che vivevano in Italia dopo una diagnosi tumorale.

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

Nel 2018, sono quasi 3 milioni e quattrocentomila (3.368.569) gli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore, che rappresentano il 6% dell'intera popolazione italiana (uno su 19). Un milione e mezzo sono maschi (1.531.157), pari al 45% del totale e al 5% della popolazione maschile, e 1.837.412 femmine (55% dei casi prevalenti e 6% della popolazione femminile).^{Tabella 23} Nei maschi, la diagnosi pregressa più frequente riguarda il tumore della prostata che ha interessato 457.902 persone, seguito da quelli del colon-retto (244.046) e della vescica (212.326). Questi tre tipi di tumore hanno rappresentato quasi i 2/3 (60%) di tutti i casi prevalenti.^{Figura 10} La diagnosi di tumore della mammella è di gran lunga la più frequente nelle donne prevalenti: sono 799.198 ad aver avuto questa esperienza, quasi la metà (43%) del totale. Gli altri tipi di tumore più frequenti nelle donne sono il tumore del colon-retto (226.652), della tiroide (155.995) e dell'endometrio (corpo dell'utero, 114.485). I primi quattro tipi di tumore rappresentano il 70% di tutte le diagnosi registrate nelle donne in Italia. ^{Figura 10}

Quanti sono i pazienti guariti?

Per le stime degli indicatori di guarigione dopo diagnosi di tumore sono stati uti-

Sede	Uomini	Donne	Totale
Vie aerodigestive superiori ^{\$}	35,459	20,250	55,709
Esofago	5,807	1,926	7,733
Stomaco	42,446	36,956	79,402
Colon-retto-ano	244,046	226,652	470,697
Colon	169,083	158,351	327,434
Retto	74,106	61,930	136,036
Fegato	23,724	9,046	32,770
Colecisti e vie biliari	7,081	8,219	15,301
Pancreas	12,145	10,005	22,150
Polmone	67,405	36,645	104,050
Osso	8,479	11,513	19,992
Cute (melanomi)	73,076	82,066	155,142
Mesotelioma	4,123	1,345	5,467
S. di Kaposi	8,417	2,586	11,003
Tessuti molli	15,279	11,926	27,205
Mammella	-	799,198	799,198
Utero cervice	-	56,063	56,063
Utero corpo	-	114,485	114,485
Ovaio	-	50,032	50,032
Prostata	457,902	-	457,902
Testicolo	51,062	-	51,062
Rene, vie urinarie	81,603	43,858	125,461
Vescica	212,326	57,196	269,522
Sistema nervoso centrale	24,860	31,985	56,845
Tiroide	44,582	155,995	200,577
Linfoma di Hodgkin	39,205	31,246	70,451
Linfoma non-Hodgkin	73,570	67,681	141,251
Mieloma	17,853	18,002	35,855
Leucemie	45,198	39,682	84,880
Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute	1,531,157	1,837,412	3,368,569

TABELLA 23. Numero di persone che vivevano nel 2018 dopo una diagnosi di tumore per sesso[^]

^{\$} include lingua, bocca, ghiandole salivari, orofaringe, rinofaringe e ipofaringe

[^]Sono mostrati i tipi di tumore che interessano oltre 40.000 persone in Italia.

*Tutti i tumori maligni, escluso cute non melanoma (ICD-10: C00-43, C45-96, D09.0, D30.3, D41.4).

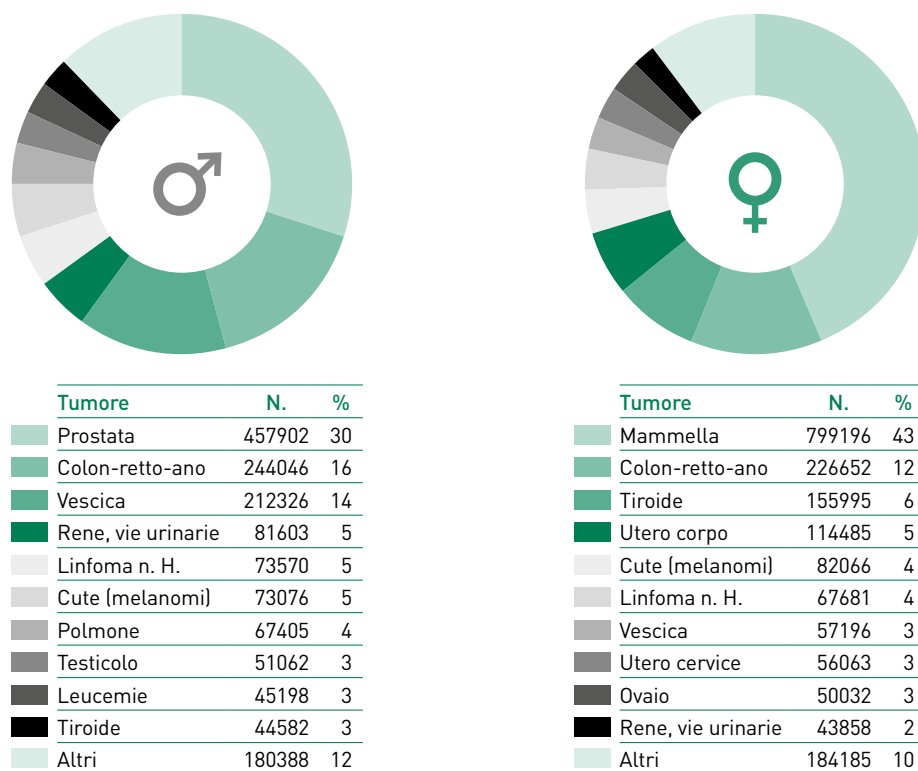


FIGURA 10. Distribuzione dei tipi di tumore più frequenti nei casi prevalenti in Italia nel 2018 per sesso

lizzati modelli statistici adatti a misurare: a) la proporzione di pazienti guariti, che raggiungeranno nel tempo lo stesso tasso di mortalità della popolazione generale (il termine tecnico è *cure fraction*: frazione di guarigione); b) il tempo per la guarigione, ovvero il numero n di anni dopo la diagnosi necessari affinché la sopravvivenza nei successivi 5 anni, condizionata al fatto di essere vivi ad n , superi la soglia convenzionale del 95%. Raggiunta questa soglia, i tassi di mortalità nei pazienti neoplastici diventano sovrapponibili a quelli della popolazione generale (differenze clinicamente irrilevanti e trascurabile eccesso di mortalità dovuto al tumore); c) la proporzione di pazienti già guariti (*already cured*), cioè sopravvissuti da un numero di anni superiore al tempo per la guarigione.^{1,3,4}

Per il 2018 si prevede che le persone con una diagnosi di tumore da oltre 5 anni, che rappresentavano il 60% del totale dei pazienti prevalenti e il 2,7% della popolazione italiana (oltre un milione e mezzo di persone),¹ saranno circa due milioni. I pazienti la cui diagnosi risaliva a oltre 10 anni erano il 35% del totale (1,6% della popolazione italiana). In particolare, circa due terzi delle donne prevalenti dopo un tumore della mammella sono stati diagnosticati da oltre 5 anni. Percentuali analoghe sono state osservate per le persone che vivono dopo una diagnosi di tumore della vescica, testa e collo, linfomi non-Hodgkin, endometrio, rene, tiroide e melanoma.

Vengono definite già guarite le persone con una pregressa diagnosi di tumore che hanno un'attesa di vita, misurata attraverso modelli statistici, paragonabile a quella delle persone non affette da tumore; nel 2010 erano 704.648, pari al 27% di tutti i prevalenti e all'1,2% degli italiani, e nel 2018 sono 909.514, l'1,5% degli italiani.

Per alcune sedi neoplastiche, la maggioranza dei pazienti guarisce, in particolare questo accade per il 94% delle persone con una pregressa diagnosi di tumore ai testicoli, per il 76% di quelli con diagnosi di tumore della tiroide, per il 74% delle donne con tumore della cervice uterina, per il 72% nel caso del linfoma di Hodgkin e per il 67% dei pazienti con tumore del sistema nervoso centrale, quasi tutti, in quest'ultimo caso, diagnosticati in età pediatrica (si veda il paragrafo precedente).^{Tabella 24}

Va notato, invece, che per le donne che hanno avuto una diagnosi di tumore della mammella, l'eccesso di mortalità rispetto alla popolazione generale diventa trascurabile solo dopo circa 20 anni dalla diagnosi. Ne consegue una stima di donne guarite di appena il 16%, circa 90.000 donne, anche se le altre, che pure mantengono un rischio di mortalità superiore a quello delle loro coetanee non affette da tumore, nella maggior parte dei casi non moriranno a causa del malattia.

Tipo di tumore*	Tempo dalla diagnosi (anni)		Già guariti** (tutte le età)		Frazione di guarigione		Tempo per la guarigione (anni)	
					60-74 anni***		60-74 anni***	
	>5	>10	N.	%	M	F	M	F
Tutti i tipi	2.219.866	1.331.242	909.514	27%	25%	37%	-	-
Mammella	557.019	374.100	127.872	16%	-	52%	-	20
Colon-retto	284.938	166.361	174.158	37%	43%	47%	9	8
Prostata	311.013	102.101	-	0%	42%	-	>20	-
Vescica	178.161	71.682	5.390	2%	28%	28%	>20	>20
Tiroide	132.146	63.397	152.438	76%	0,84	95%	4	1
Melanoma cutaneo	98.554	63.397	68.262	44%	0,54	66%	10	10
Linfomi non-Hodgkin	91.840	60.537	2.825	2%	0,18	14%	>20	>20
Corpo dell'utero	82.175	55.091	60.677	53%	-	62%	-	9
Testa e collo	66.006	43.432	23.829	23%	0,3	32%	18	17

TABELLA 24. Pazienti che vivono nel 2018 dopo una diagnosi di tumore per tipo di tumore (prevalenza completa), per tipo di tumore, tempo dalla diagnosi, numero e percentuale di pazienti già guariti, frazione di guarigione e tempo per la guarigione

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

** Proporzione di pazienti che ha raggiunto un'attesa di vita simile alla popolazione generale, ottenuti applicando ai casi stimati nel 2018 le stime di guarigione al 2010.

*** Le stime degli indicatori di guarigione variano considerevolmente a seconda dell'età alla diagnosi. Sono mostrati gli indicatori nelle classi di età più frequenti (60-74) tranne per i tumori della tiroide la cui incidenza ha un picco tra i 45 e i 59 anni di età (AIRTUM 2014); >20 significa che l'eccesso di mortalità si osserva per oltre 20 anni.

Il tempo per la guarigione è stato raggiunto in meno di 15 anni dalla diagnosi, in entrambi i sessi e in tutti i gruppi di età, per le persone a cui è stato diagnosticato uno dei seguenti tumori: stomaco e colon-retto (tra 6 e 11 anni, aumenta con l'età alla diagnosi); melanomi cutanei (4-12 anni, aumenta con l'età alla diagnosi); cervice e corpo dell'utero (<11 anni). Il tempo per la guarigione è stato raggiunto in meno di 5 anni dai pazienti sotto i 60 anni, sia maschi sia femmine, con tumore della tiroide e dai maschi con tumore del testicolo, mentre non è stato raggiunto o era maggiore di 20 anni per i pazienti con linfomi non-Hodgkin (in particolare i linfomi a grandi cellule B), mielomi e leucemie, in particolare per le varianti croniche.¹

Discussione, conclusioni e conseguenze

I dati dell'Associazione Italiana dei Registri Tumori indicano un costante aumento del numero degli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore - circa il 3% l'anno. Il numero di prevalenti che era di 2 milioni e 244 mila nel 2006 è aumentato sino a oltre 3,4 milioni nel 2018. Uno su quattro è tornato ad avere la stessa aspettativa di vita della popolazione generale e può considerarsi guarito.

Va ricordato che, come tutti gli altri indicatori epidemiologici, anche quelli che riguardano la sopravvivenza a lungo termine e la guarigione dopo un tumore rappresentano delle medie riferite a gruppi di popolazione, cioè a un ampio numero di pazienti seguiti nel tempo. Inoltre, la definizione di guarigione dopo un tumore, basata sulla sopravvivenza relativa condizionata a 5 anni >95%, rimane arbitraria, anche se validata da numerosi studi internazionali.³⁻⁷

Queste stime, inoltre, sono esclusivamente quantitative e valutano quando il rischio di morte dovuto al tumore diventa trascurabile, senza esaminare indicatori altrettanto importanti quali la qualità della vita e la presenza di eventuali disabilità successive alla malattia o di recidive^{8,9} e non consentono direttamente una valutazione economica dei percorsi di cura.¹⁰

Il punto di forza di questi indicatori epidemiologici, tuttavia, è la loro rappresentatività a livello di popolazione. Essi costituiscono un tassello importante della 'real world evidence', sempre più necessario per una corretta valutazione degli effetti di nuovi farmaci e trattamenti a livello di popolazione e non su gruppi selezionati di pazienti.

Studi che implementino informazioni epidemiologiche e cliniche (stadio e caratteristiche biologiche della malattia, trattamenti, ricadute di malattia) sono sempre più necessari per supportare le riflessioni su come aggiornare le linee guida per le visite di controllo da proporre a molti anni di distanza dalla diagnosi ai pazienti oncologici - o meglio a molti ex-pazienti.¹¹ Permetteranno, inoltre, di perseguire un'organizzazione più efficiente dei servizi assistenziali per i pazienti, quando la fase dell'acuzie è superata e il rischio di sviluppare recidive o morire per la malattia diventa, di fatto, trascurabile.

Le conseguenze per i pazienti sono ancora più importanti. Possiamo affermare che i tumori non solo sono curabili, ma anche guaribili dato che oltre un quarto dei pazienti è tornato ad avere la stessa aspettativa di vita della popolazione generale, cioè di chi non ha mai avuto una diagnosi di tumore. La conferma che un pieno recupero è possibile ha importanti ricadute su molti aspetti della vita delle persone che hanno avuto una diagnosi di tumore e apre loro le porte alla possibilità di un completo reinserimento lavorativo e sociale.^{12,13}

BIBLIOGRAFIA

1. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 [6 Suppl. 1]:1-144. <http://www.registri-tumori.it/cms/it/Rapp2014>.
2. De Moor JS, Mariotto AB, Parry C, et al. Cancer survivors in the United States: prevalence across the survivorship trajectory and implications for care. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22:561-70.
3. De Angelis R, Capocaccia R, Hakulinen T, et al. Mixture models for cancer survival analysis: application to population-based data with covariates. *Stat Med* 1999; 18:441-54.
4. Dal Maso L, Guzzinati S, Buzzoni C, et al. Long-term survival and cure of cancer: a population-based estimation for 818,902 Italian patients and 26 cancer types. *Ann Oncol* 2014; 25:2251-60.
5. Smastuen M, Aagnes B, Johannsen TB, et al. Long-term cancer survival: patterns and trends in Norway 1965-2007. Oslo: Cancer Registry of Norway, 2008.
6. Francisci S, Capocaccia R, Grande E, et al. EURO CARE Working Group. The cure of cancer: a European perspective. *European Journal of Cancer* 2009; 45:1067-79.
7. Janssen-Heijnen MLG, Gondos A, Bray F, et al. Clinical relevance of conditional survival of cancer patients in Europe: Age-specific analyses of 13 cancers. *J Clin Oncol* 2010; 28:2520-8.
8. Baili P, Vicentini M, Tumino R, et al. A method for differentiating cancer prevalence according to health status, exemplified using a population-based sample of Italian colorectal cancer cases. *Acta Oncol* 2013; 52:294-302.
9. McCabe MS, Bhatia S, Oeffinger KC, et al. American society of Clinical Oncology Statement: achieving high-quality cancer survivorship care. *J Clin Oncol* 2013; 31:631-40.
10. Francisci S, Guzzinati S, Mezzetti M, et al. Cost profiles of colorectal cancer patients in Italy based on individual patterns of care. *BMC Cancer* 2013; 13:329.
11. AA.VV. 2015. Consensus Conference "Dalla pratica del Follow up alla cultura di Survivorship care". Disponibile su <http://www.aiom.it/professionisti/documenti-scientifici/position-paper/consensus-follow-up-2015/1,763,1>.
12. Dumas A, Allodji R, Fresneau B, et al. The right to be forgotten: a change in access to insurance and loans after childhood cancer? *J Cancer Surviv* 2018; 11(4):431-7.
13. Dumas A, De Vathaire F, Vassal G. Access to loan-related insurance for French cancer survivors. *Lancet Oncol* 2016; 17:1354-6.

Trend temporali

Gli andamenti temporali di incidenza e mortalità

Gli andamenti temporali di incidenza e mortalità delle neoplasie permettono di evidenziare eventuali priorità nella programmazione sanitaria, valutare gli effetti di interventi di prevenzione primaria e secondaria e introdurre o modificare procedure diagnostiche e terapeutiche.

I dati relativi ai trend temporali sono calcolati al netto dell'invecchiamento della popolazione, sia per la mortalità sia per l'incidenza, e si riferiscono alla casistica dell'area di attività dei Registri Tumori italiani del periodo 2003-2014 proiettata fino al 2018.

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

In generale in Italia, nel periodo 2003-2018, si conferma una diminuzione di incidenza per tutti i tumori nel sesso maschile (-1,1% per anno) legata principalmente alla riduzione dei tumori del polmone e della prostata e un andamento sostanzialmente stabile per i tumori femminili. Anche la mortalità per tutti i tumori appare in calo sia negli uomini (-1,0% per anno) sia nelle donne (-0,5% per anno). Se consideriamo congiuntamente i due sessi si osserva una riduzione sia nell'incidenza (-0,5% per anno), sia nella mortalità (-0,7% per anno). Nei grafici seguenti è stata utilizzata la nuova popolazione standard europea (Eurostat 2013).



FIGURA 11A. Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute, maschi.

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

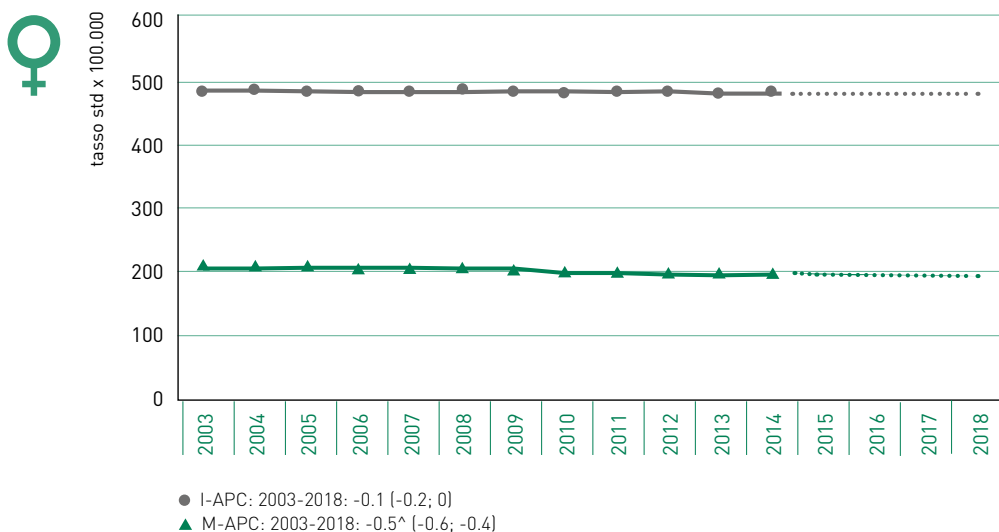


FIGURA 11B. Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute, femmine.

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

APC = Annual Percent Change [Variazione percentuale media annua], I = incidenza, M = mortalità.

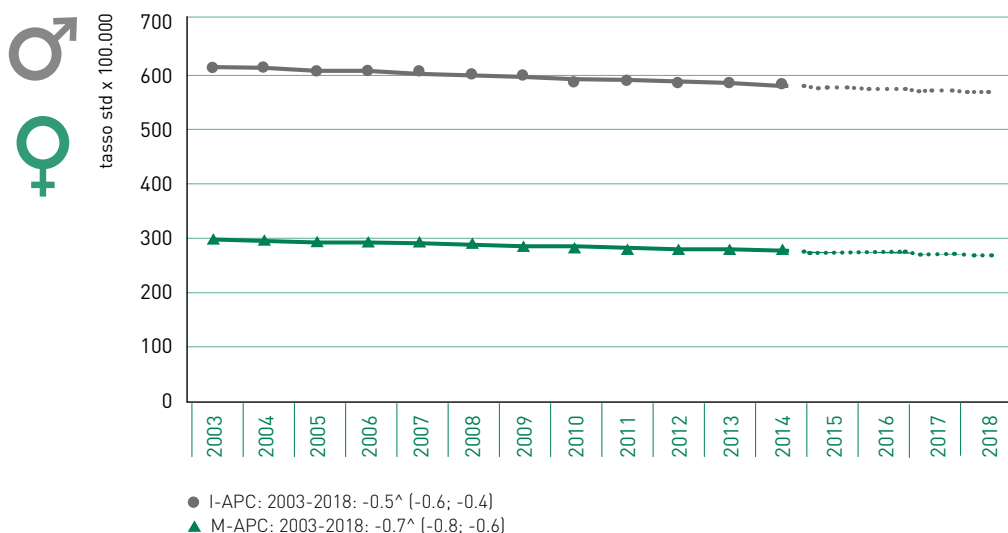


FIGURA 11C. Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute, maschi e femmine.

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

APC = Annual Percent Change [Variazione percentuale media annua], I = incidenza, M = mortalità.

Variazioni di incidenza e di mortalità

Considerando le incidenze delle singole sedi tumorali, negli uomini appaiono in calo i tumori delle vie aerodigestive superiori (VADS), dello stomaco, del colon-retto, del fegato, del polmone, della prostata e della vescica. Nelle donne sono in calo i tumori delle vie aerodigestive superiori, dello stomaco, del retto, del fegato, delle vie biliari, del corpo dell'utero, dell'ovaio e della tiroide. ^{Tabella 25}

Per quanto riguarda il tumore del colon-retto, si evidenzia come, grazie ai programmi di screening, l'incidenza del tumore del colon-retto risulti in calo sia tra gli uomini (-4,7% per anno dal 2007-2010, -0,7% dopo il 2010) sia tra le donne (-1,1% dopo il 2003).

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

Considerando le singole morfologie, nel carcinoma esofageo risultano in calo negli uomini le forme squamose e in aumento gli adenocarcinomi, mentre nelle donne è in riduzione la forma adenocarcinomatosa e in aumento la forma squamosa.

Nel carcinoma del polmone, risultano in calo negli uomini le forme squamose e in aumento gli adenocarcinomi, mentre nelle donne aumentano lievemente gli squamosi e, soprattutto, gli adenocarcinomi.

Anche la mortalità per singole sedi appare in calo. ^{Tabella 25} Negli uomini diminuisce la mortalità per tumore dell'esofago, dello stomaco, del colon-retto, del fegato, del polmone, della prostata e della vescica. Nelle donne la mortalità cala per carcinoma dello stomaco, del colon-retto, del fegato, delle vie biliari, della mammella, dell'utero e per LNH. Gli andamenti temporali per le singole sedi sono mostrati nelle Figure seguenti, nelle quali è riportata la stima della variazione percentuale media annua (Annual Percent Change), seguita dal simbolo $\wedge$ se il trend è in crescita (o diminuzione) statisticamente significativa.

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

TABELLA 25. AIRTUM: trend tumorali 2003-2018 di incidenza e mortalità.

↓ riduzione statisticamente significativa; ↑ aumento statisticamente significativo; ↔ trend stabile

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

** Comprende rene, pelvi e uretere.

***Comprende sia tumori infiltranti sia non infiltranti

Tumore delle vie aerodigestive superiori

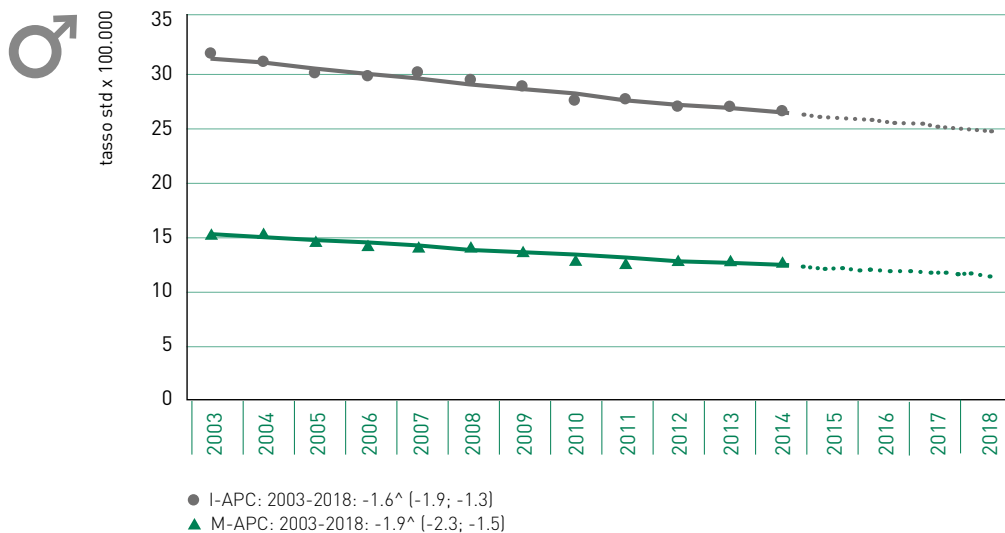


FIGURA 12A. Tumore delle vie aerodigestive superiori, maschi.

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

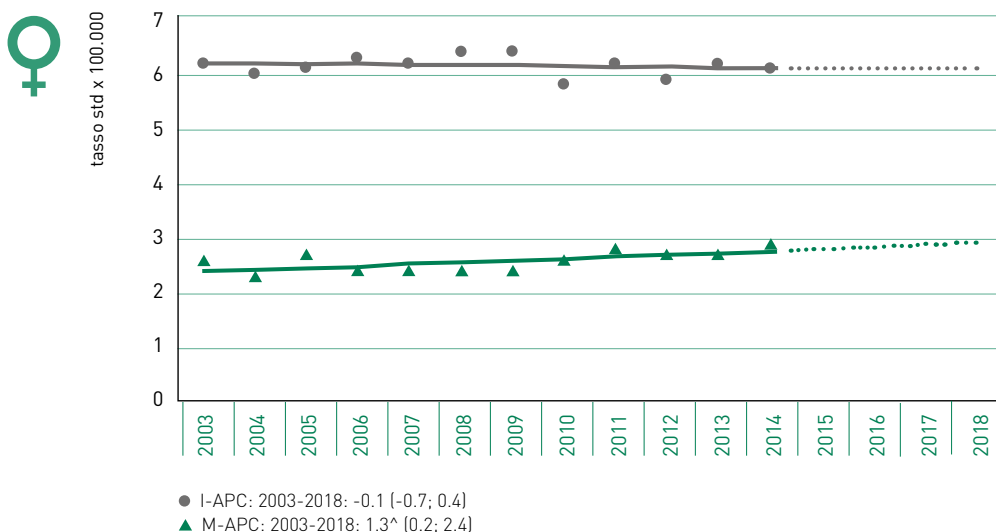


FIGURA 12B. Tumore delle vie aerodigestive superiori, femmine.

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore dell'esofago

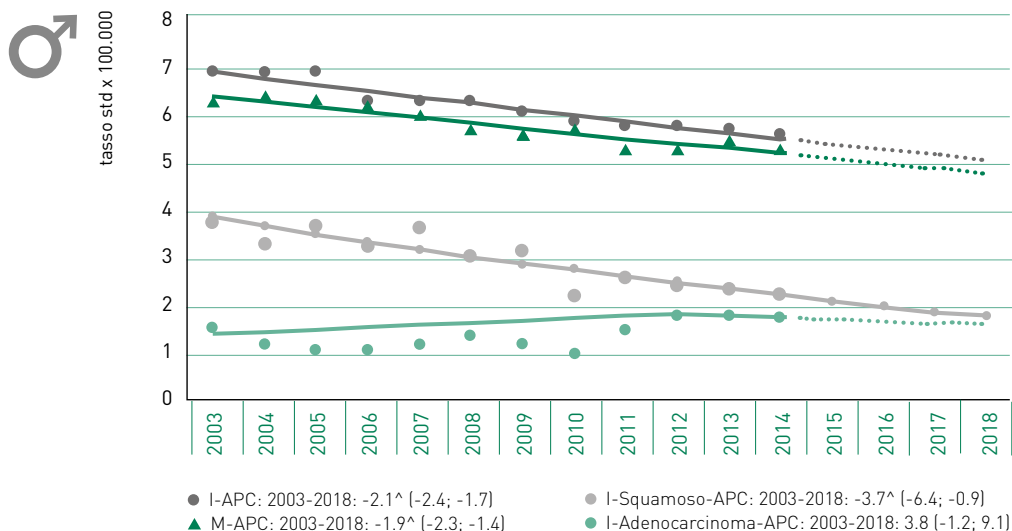


FIGURA 13A. Tumore dell'esofago, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità. Squamoso: ICD-O-3 = 8070-8079, Adenocarcinoma: ICD-O-3 = 8140-8149.

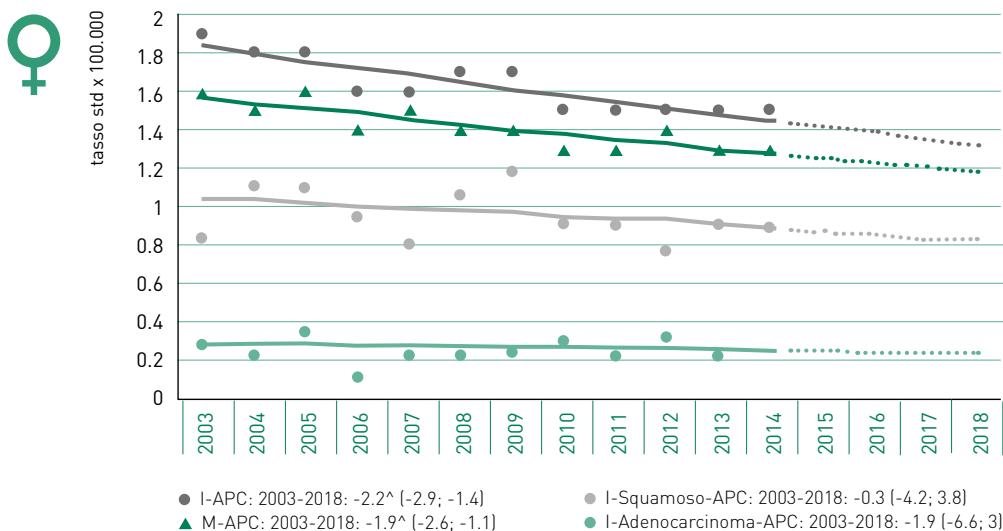


FIGURA 13B. Tumore dell'esofago, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità. Squamoso: ICD-O-3 = 8070-8079, Adenocarcinoma: ICD-O-3 = 8140-8149.

Tumore dello stomaco

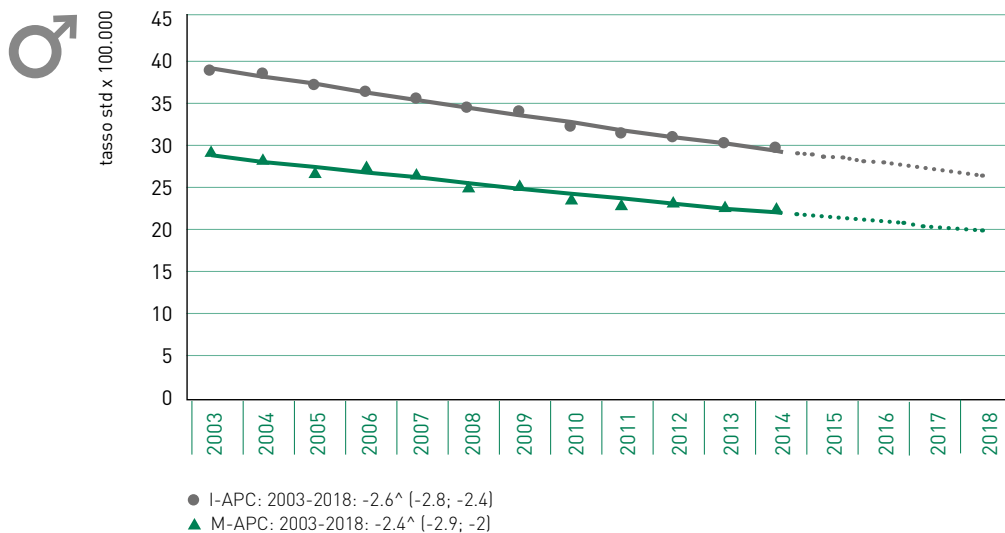


FIGURA 14A. Tumore dello stomaco, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

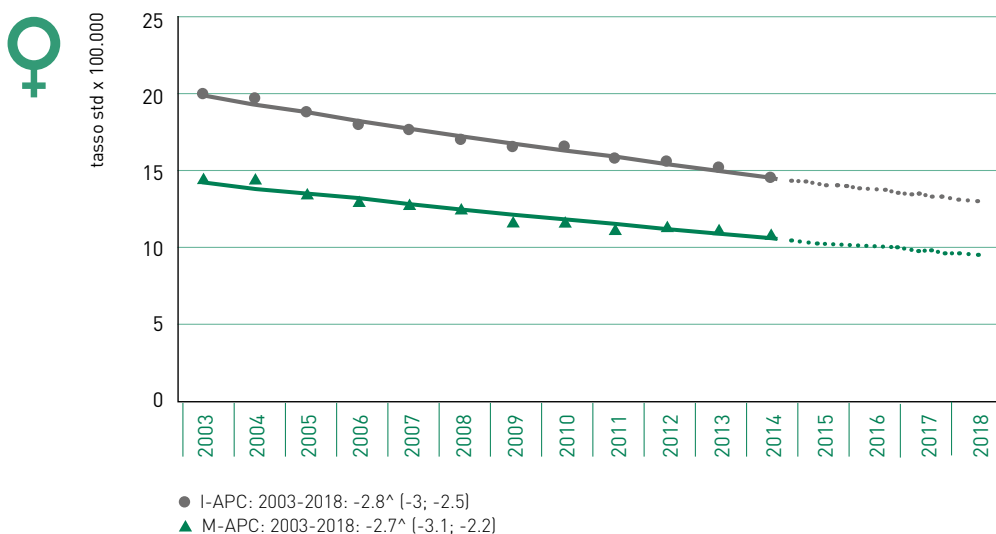


FIGURA 14B. Tumore dello stomaco, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore dello stomaco

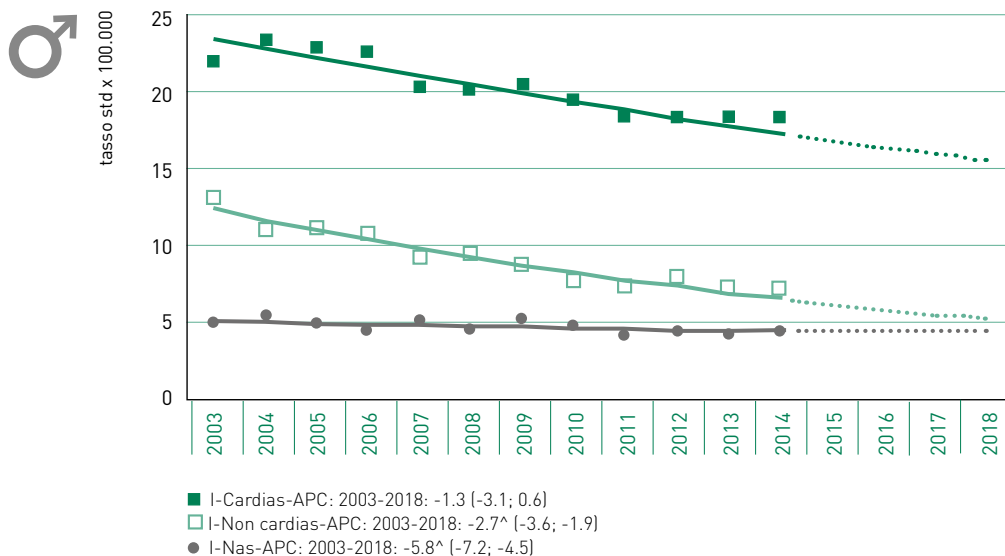


FIGURA 14C. Tumore dello stomaco, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

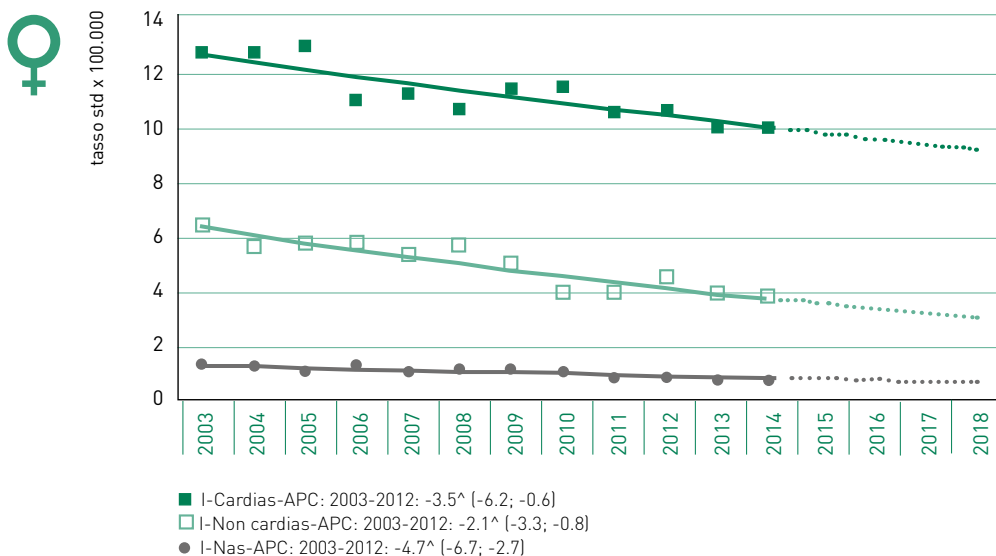


FIGURA 14D. Tumore dello stomaco, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore del colon-retto

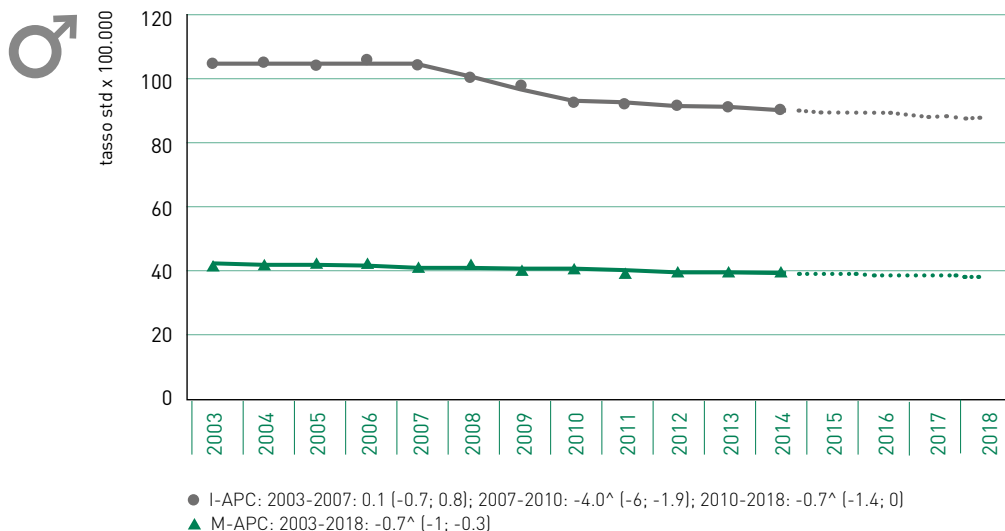


FIGURA 15A. Tumore del colon-retto, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

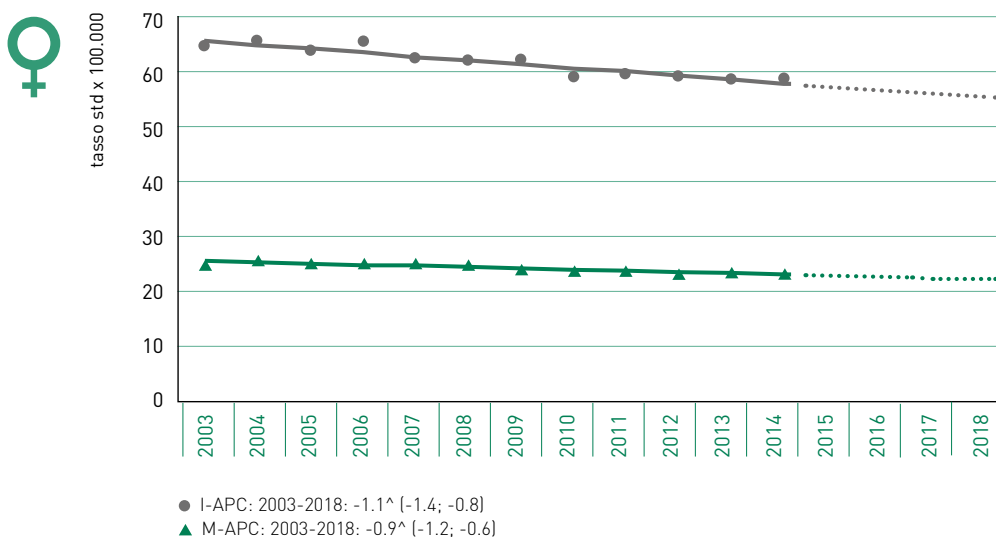


FIGURA 15B. Tumore del colon-retto, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore del colon

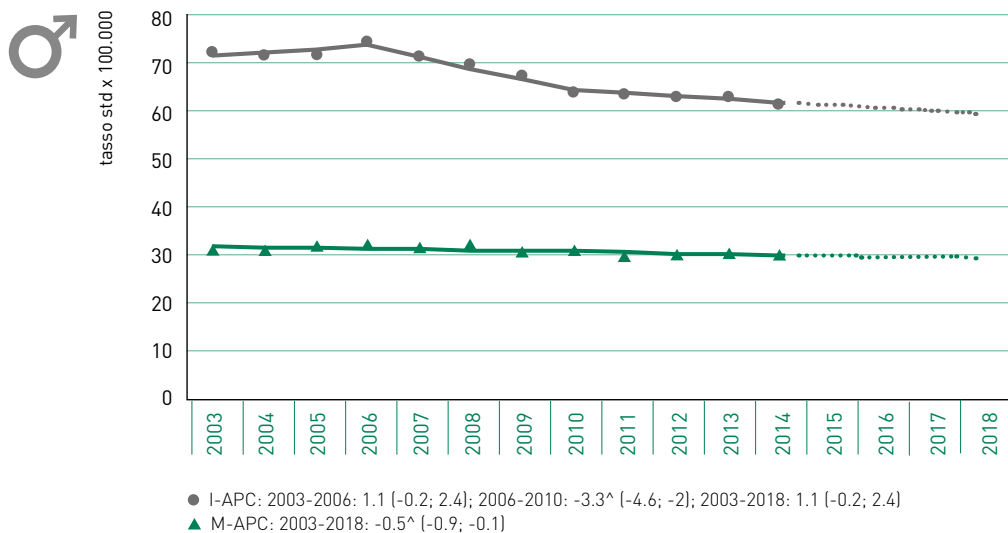


FIGURA 16A. Tumore del colon, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

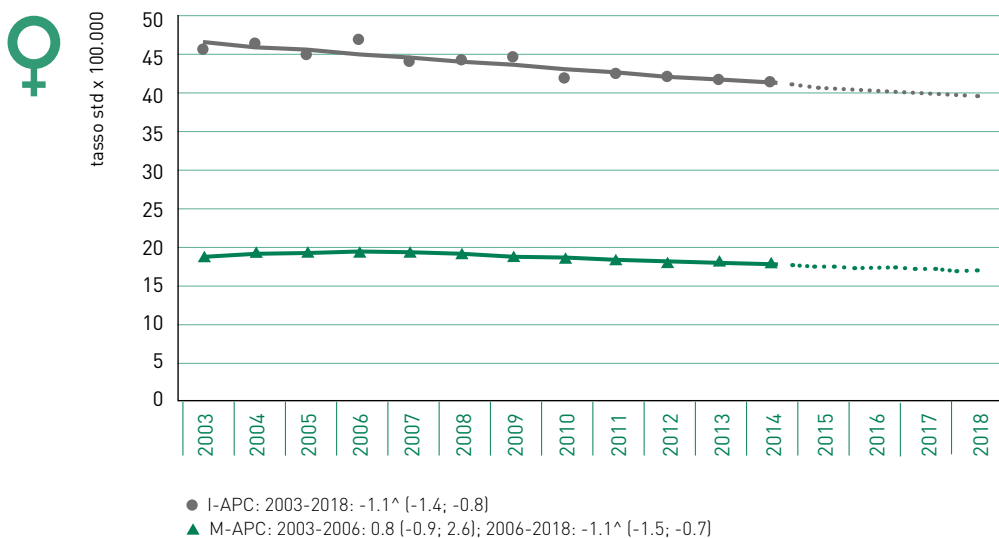


FIGURA 16B. Tumore del colon, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore del retto

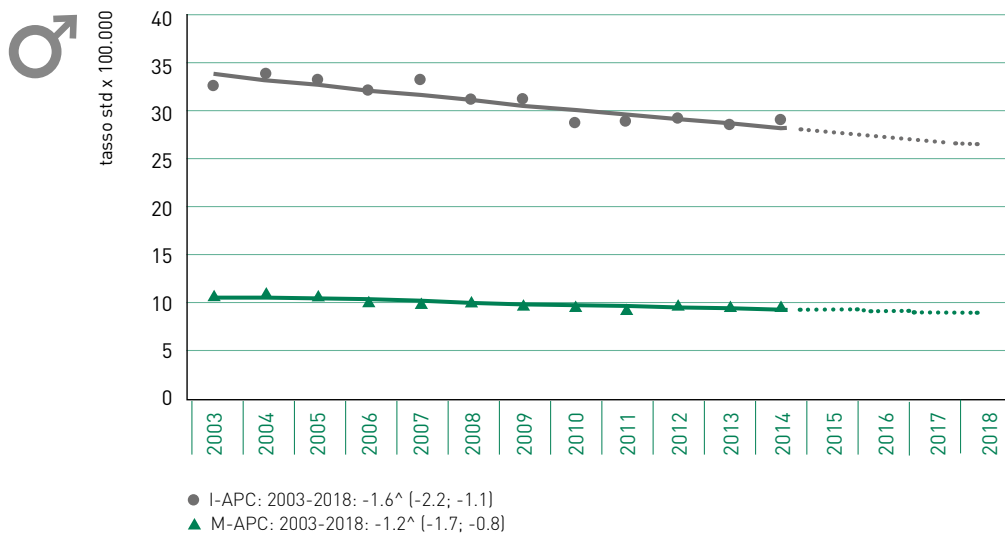


FIGURA 17A. Tumore del retto, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

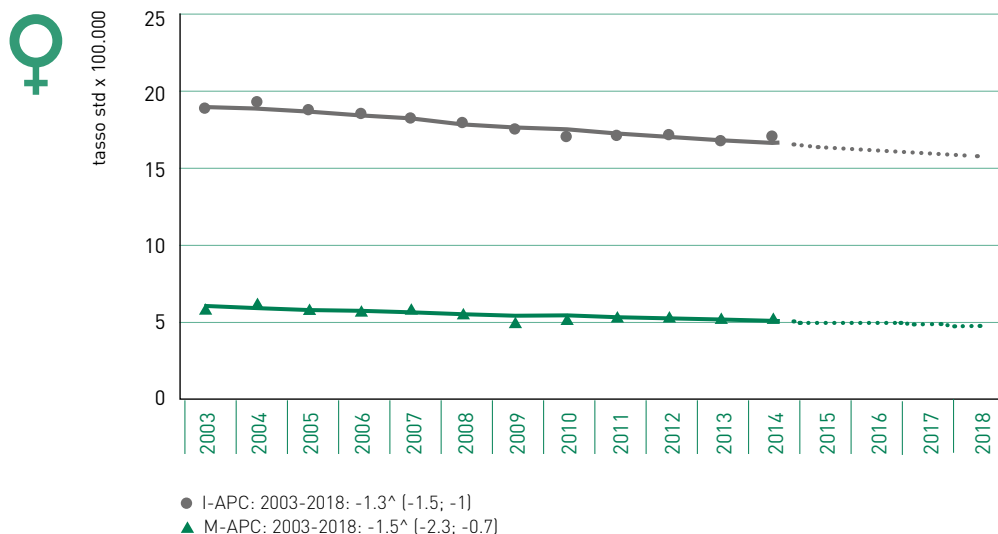


FIGURA 17B. Tumore del retto, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore del fegato

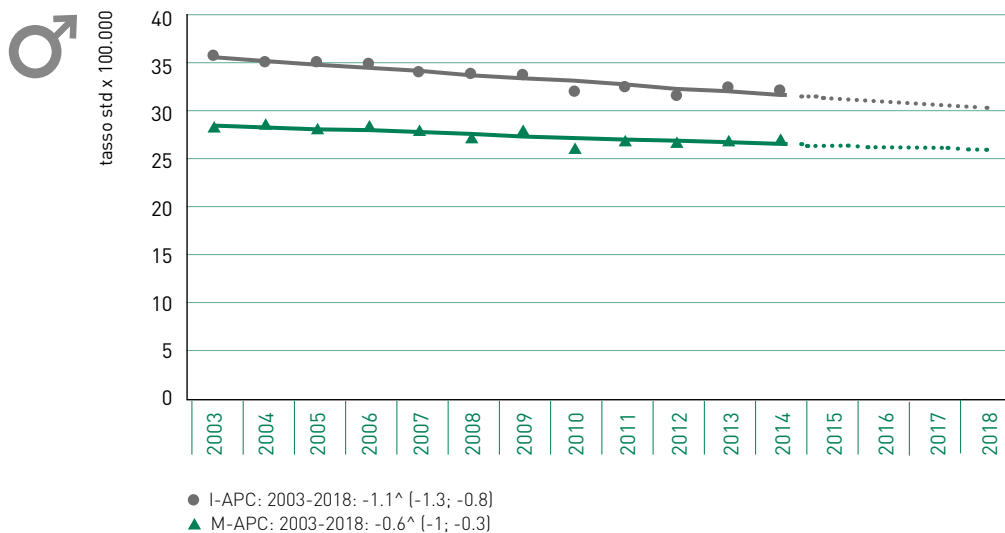


FIGURA 18A. Tumore del fegato, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

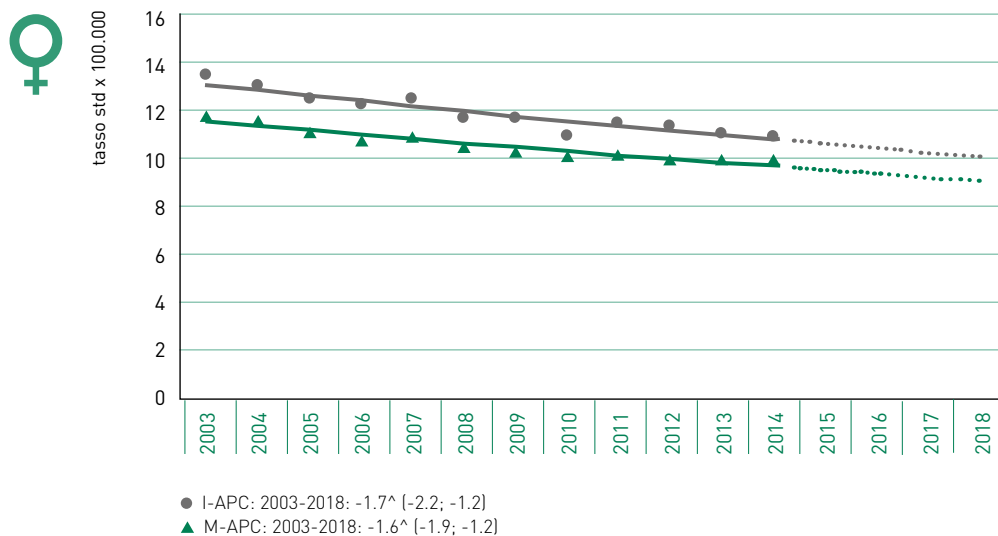


FIGURA 18B. Tumore del fegato, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore della colecisti

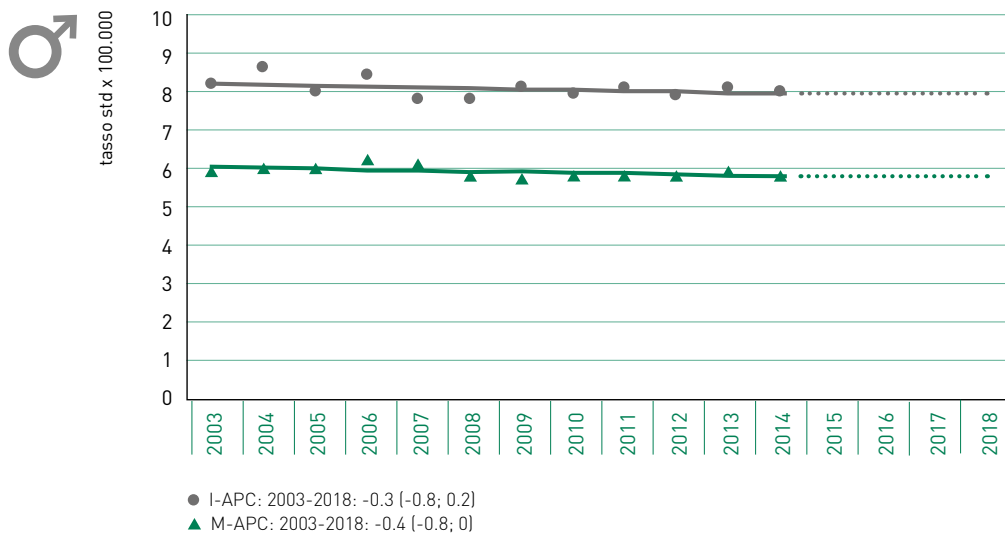


FIGURA 19A. Tumore della colecisti e vie biliari, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

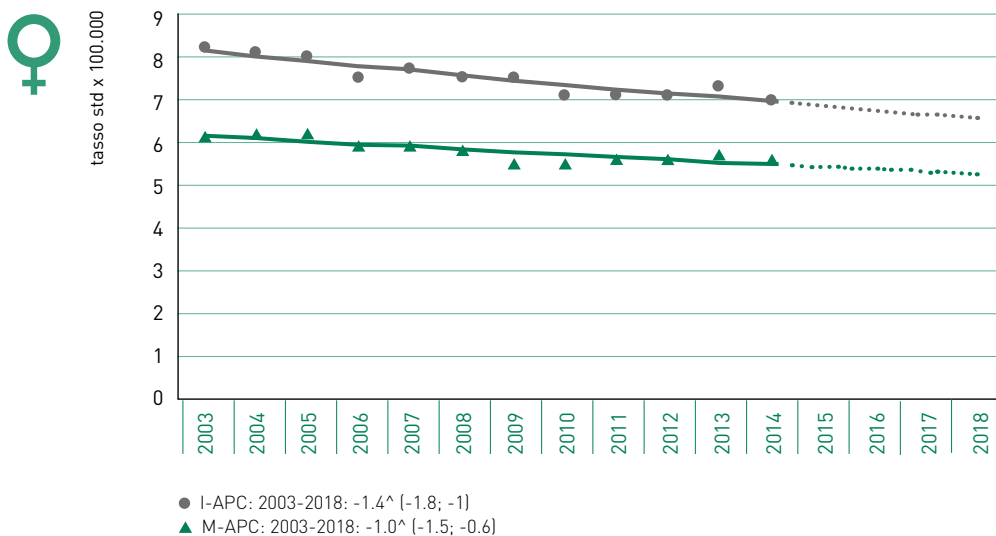


FIGURA 19B. Tumore della colecisti e vie biliari, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore del pancreas

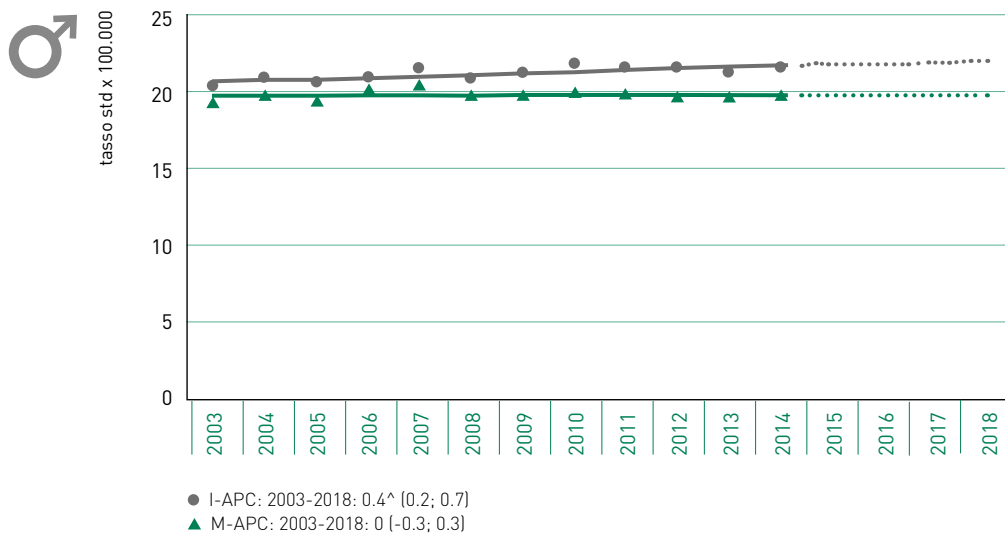


FIGURA 20A. Tumore del pancreas, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

APC = Annual Percent Change [variazione percentuale media annua], I = incidenza, M = mortalità.

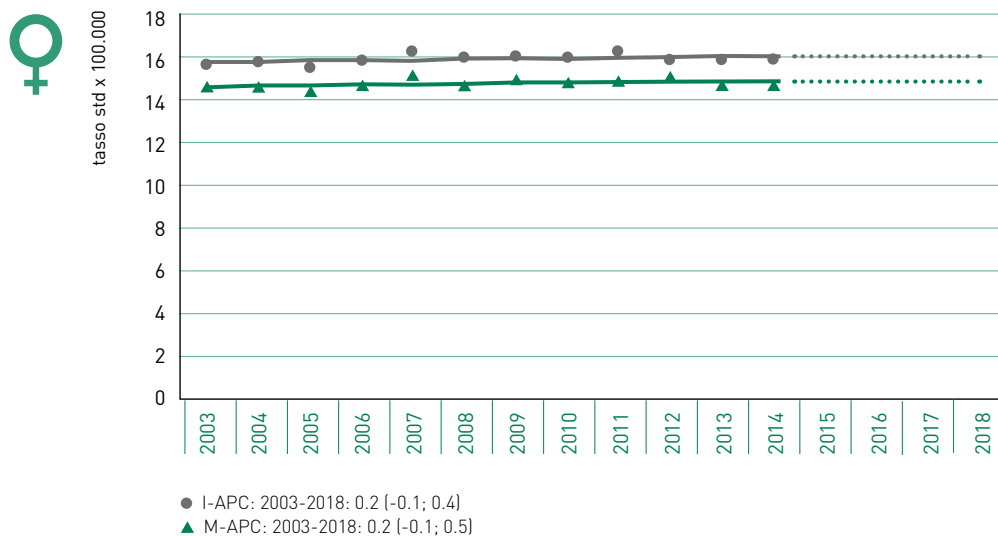


FIGURA 20B. Tumore del pancreas, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

APC = Annual Percent Change [variazione percentuale media annua], I = incidenza, M = mortalità.

Tumore del polmone

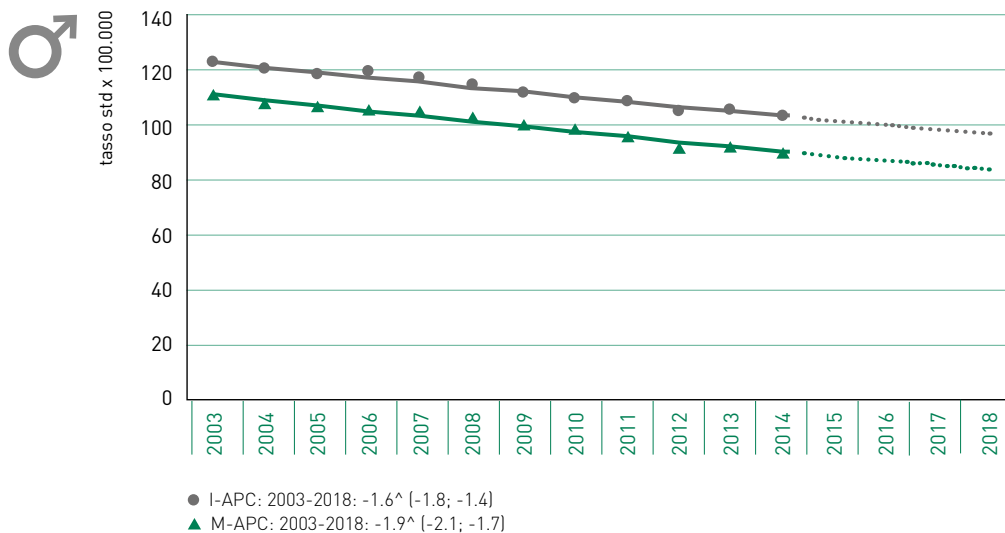


FIGURA 21A. Tumore del polmone, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

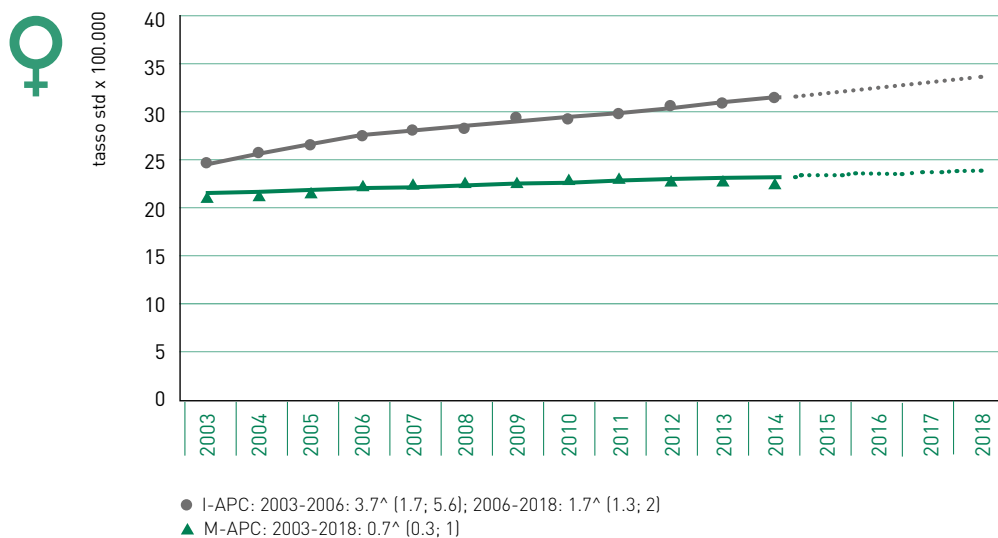


FIGURA 21B. Tumore del polmone, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore del polmone

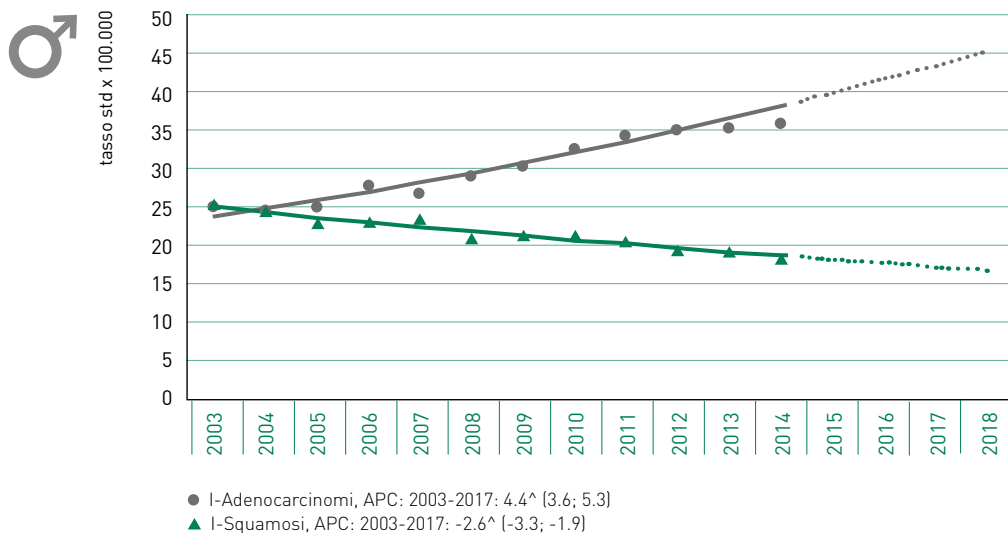


FIGURA 21C. Tumore del polmone, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza 2003-2018, per morfologia. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

APC = Annual Percent Change [variazione percentuale media annua].

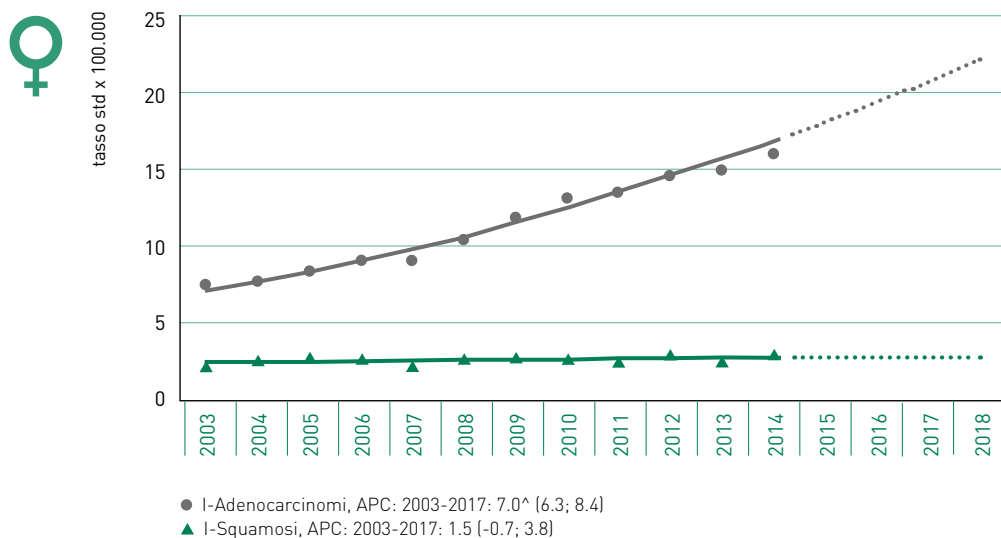


FIGURA 21D. Tumore del polmone, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza 2003-2018, per morfologia. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

APC = Annual Percent Change [variazione percentuale media annua].

Tumore del polmone

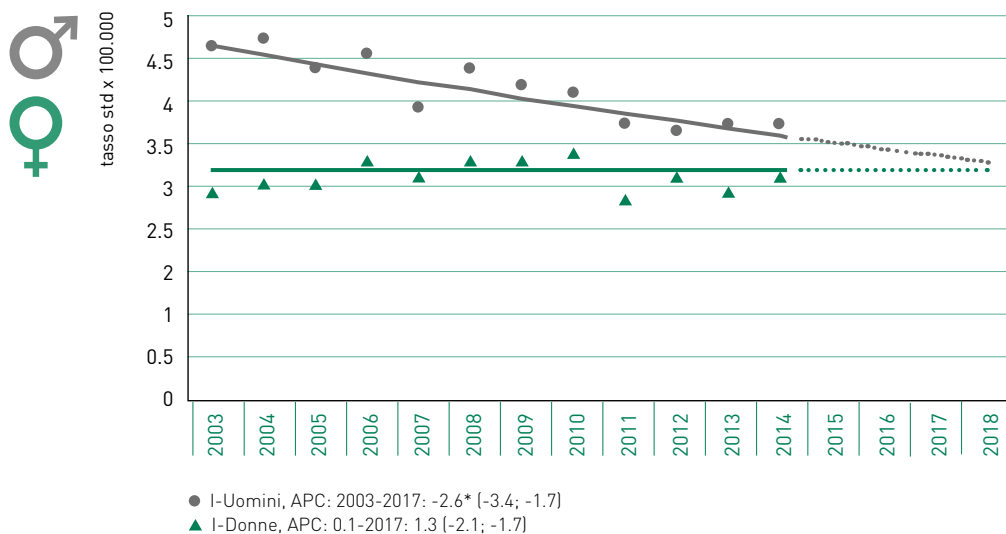


FIGURA 21E. Tumore del polmone, 0-49 anni, AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza 2003-2018, per sesso. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

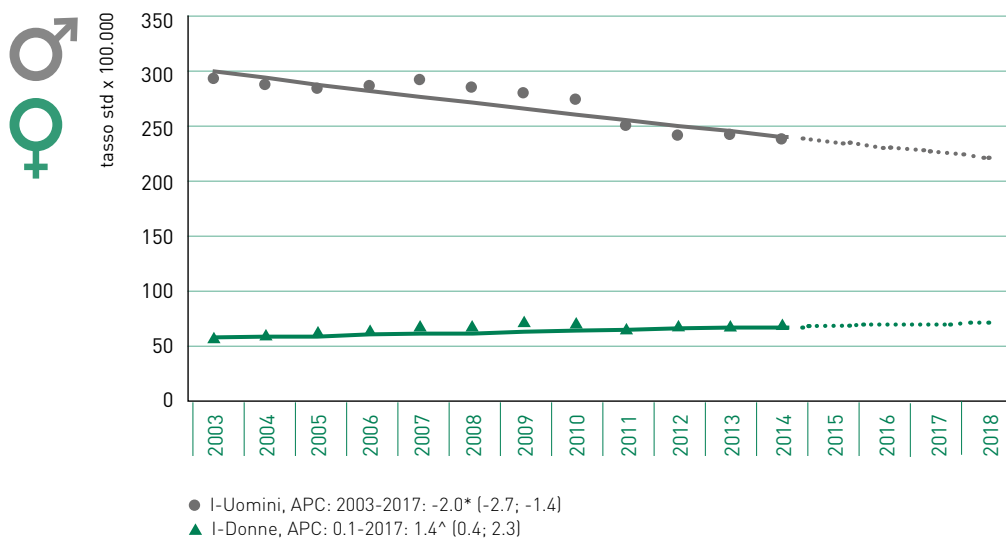


FIGURA 21F. Tumore del polmone, 50+ anni, AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza 2003-2018, per sesso. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore della cute (melanomi)

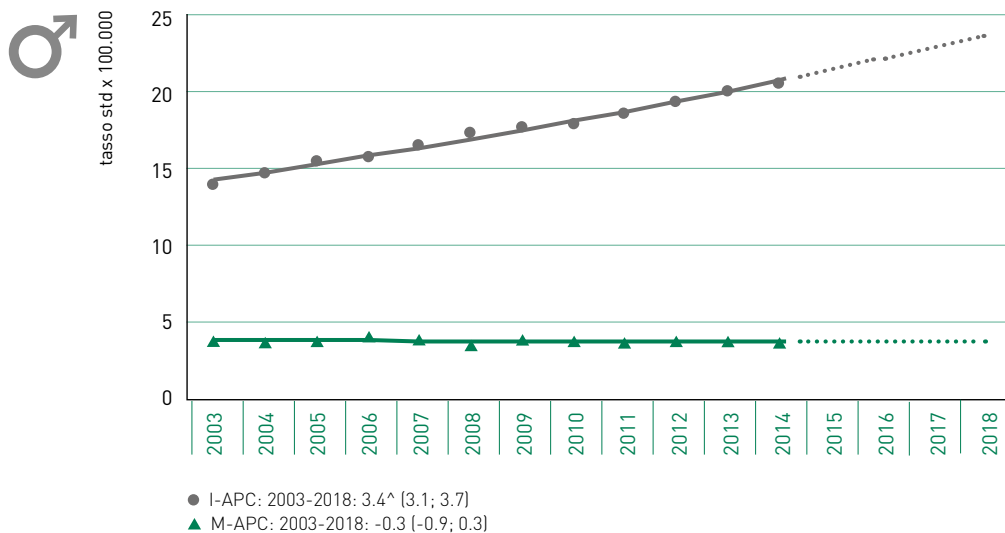


FIGURA 22A. Cute (melanomi), maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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



FIGURA 22B. Cute (melanomi), femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Mesotelioma

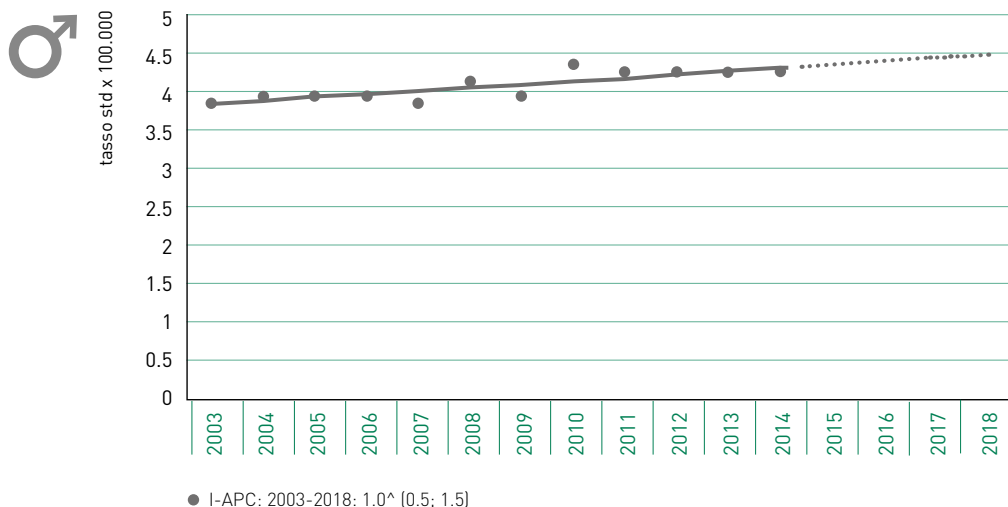


FIGURA 23A. Mesotelioma, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

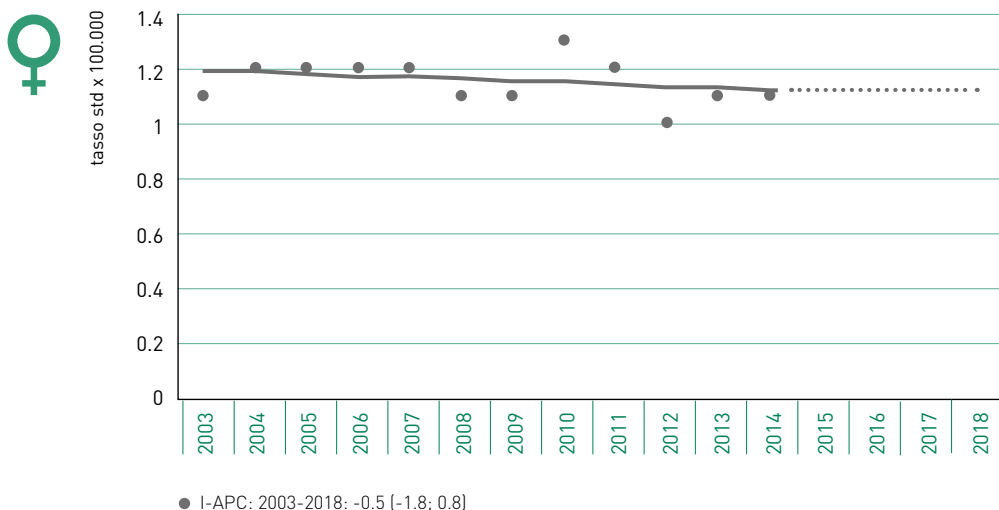


FIGURA 23B. Mesotelioma, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore della mammella

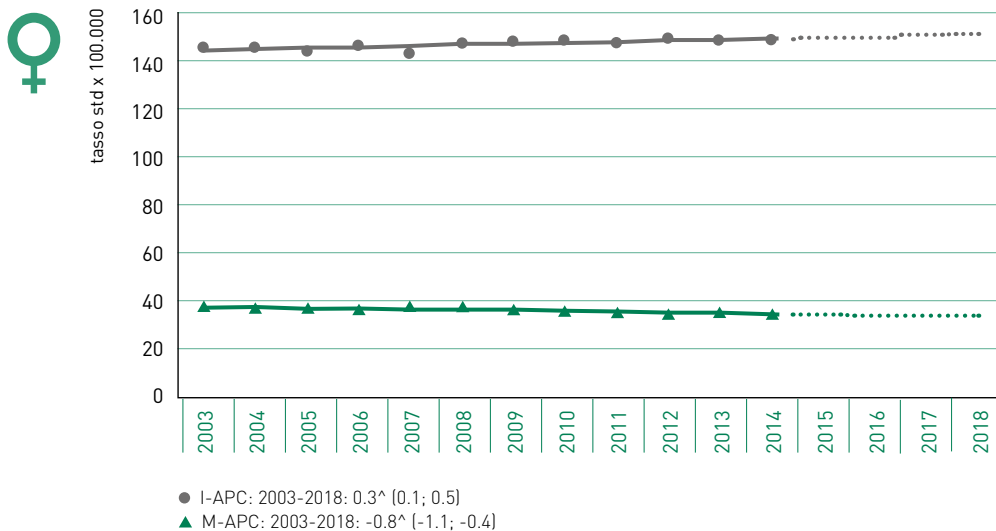


FIGURA 24A. Tumore della mammella femminile. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

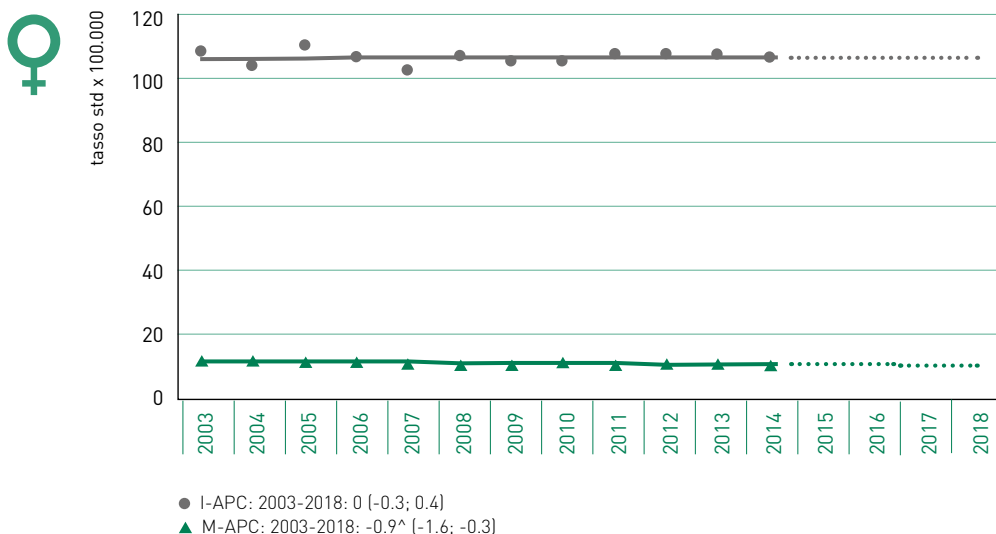


FIGURA 24B. Tumore della mammella femminile. Età 35-44 anni AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore della mammella

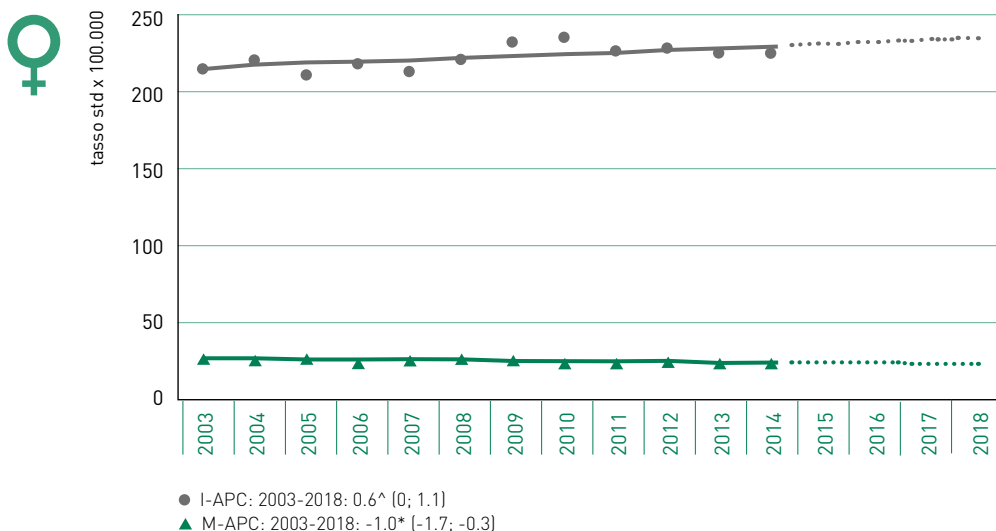


FIGURA 24C. Tumore della mammella femminile. Età 45-49 anni

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

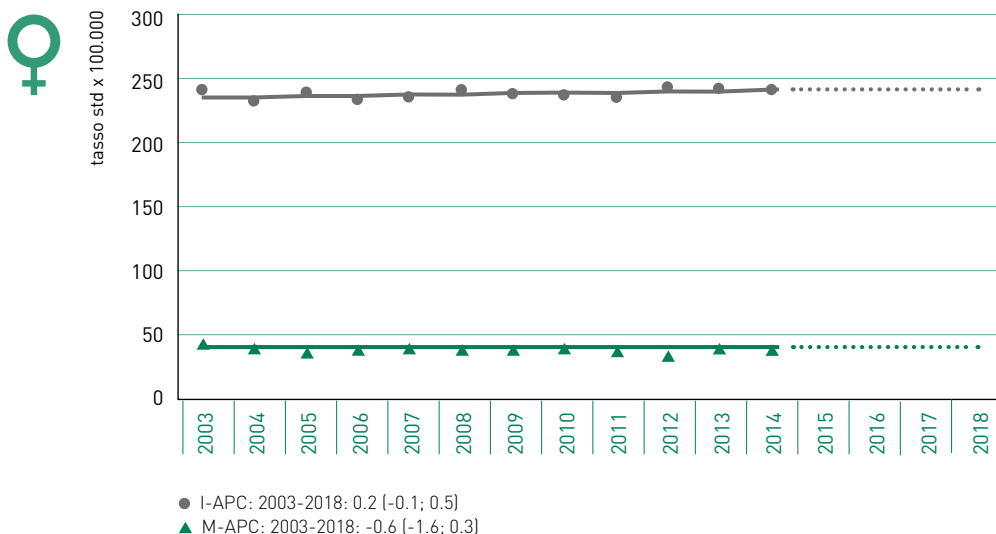


FIGURA 24D. Tumore della mammella femminile. Età 50-54 anni

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore della mammella

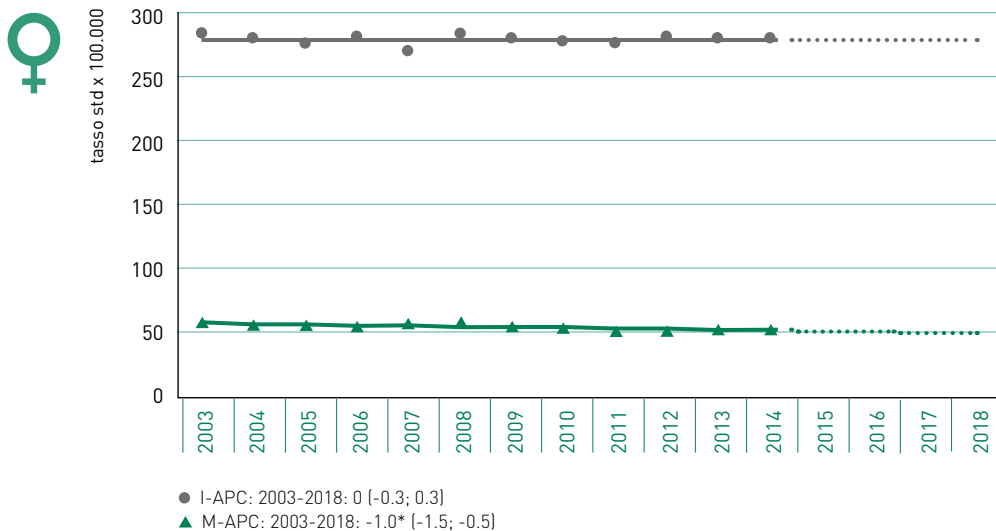


FIGURA 24E. Tumore della mammella femminile. Età 50-69 anni

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

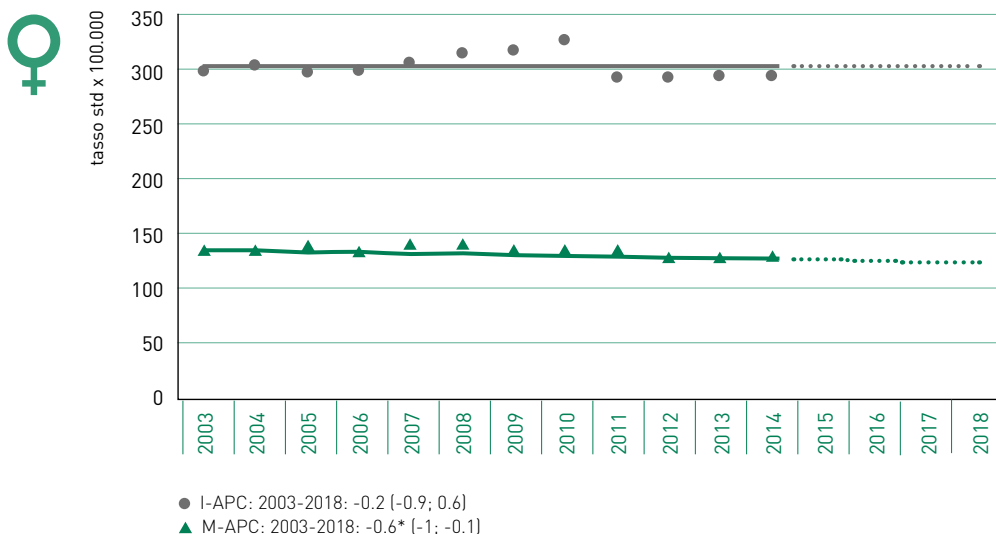


FIGURA 24F. Tumore della mammella femminile. Età 70+ anni

AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore dell'utero

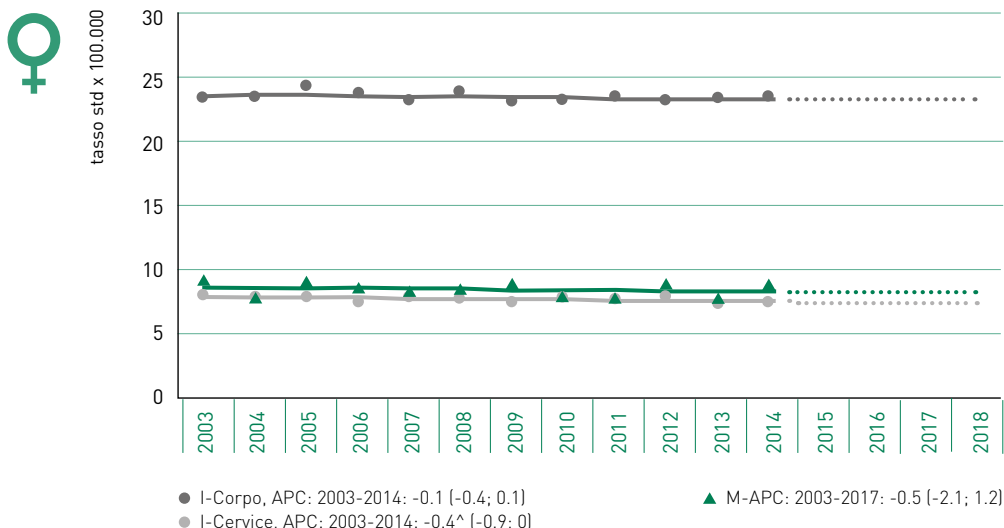


FIGURA 25. Tumore del corpo dell'utero e della cervice uterina. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità (utero totale) 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

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

Tumore dell'ovaio

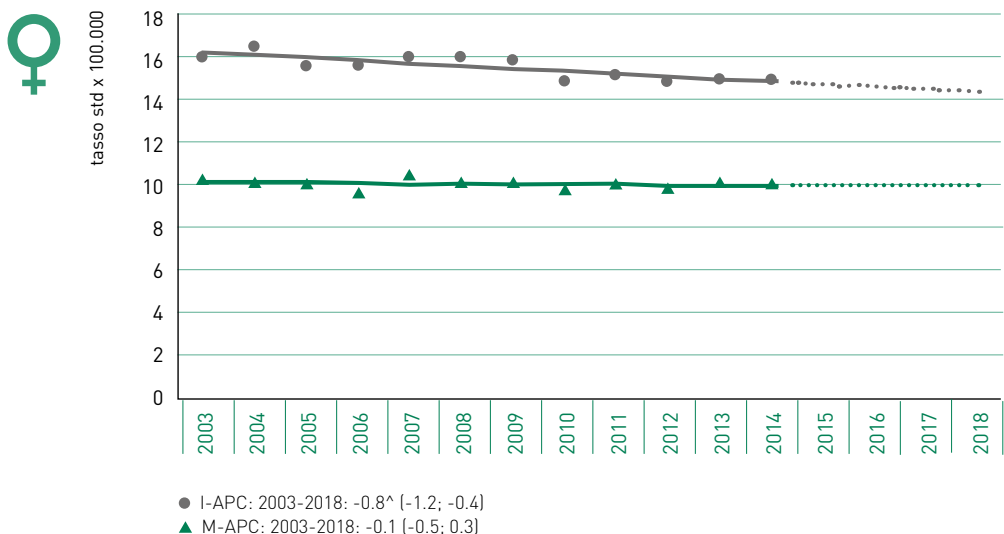


FIGURA 26. Tumore dell'ovaio. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore della prostata

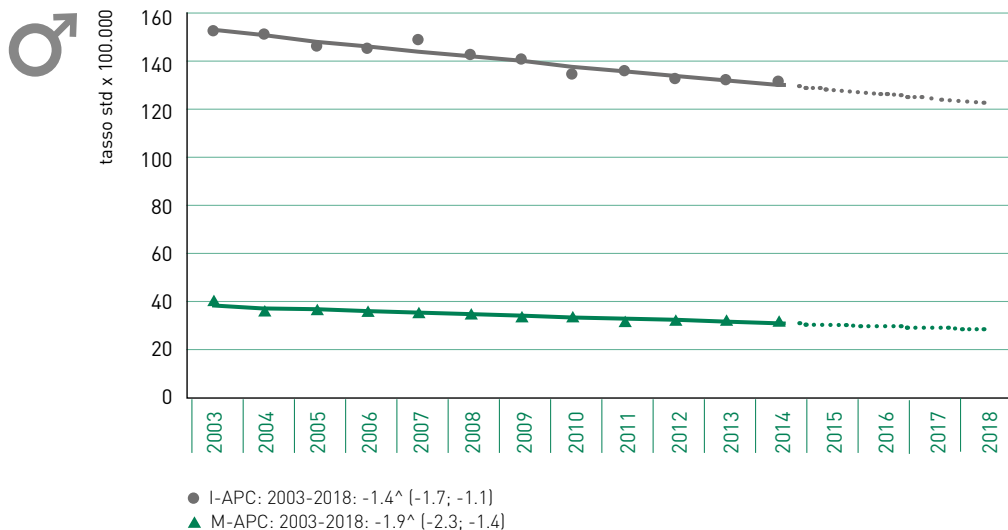


FIGURA 27. Tumore della prostata. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore del testicolo

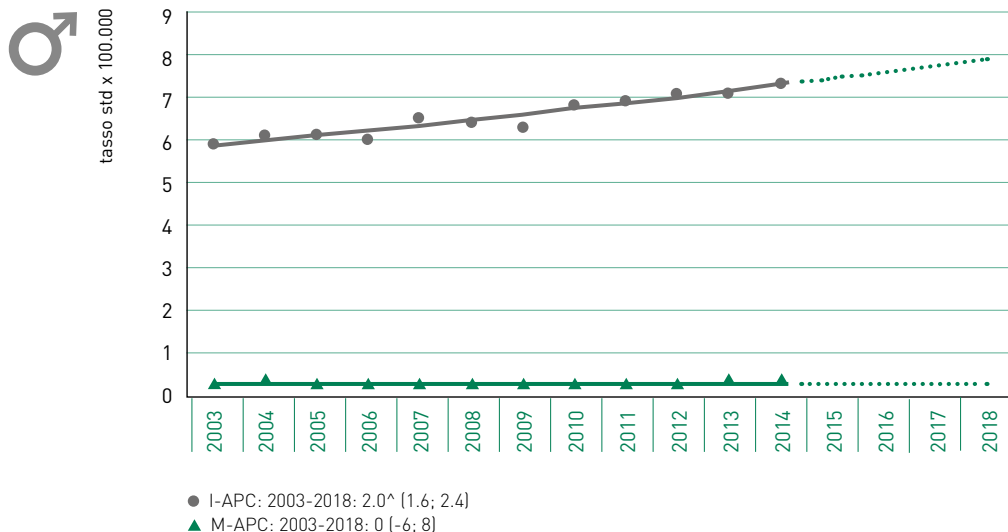


FIGURA 28. Tumore del testicolo. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore del rene e delle vie urinarie

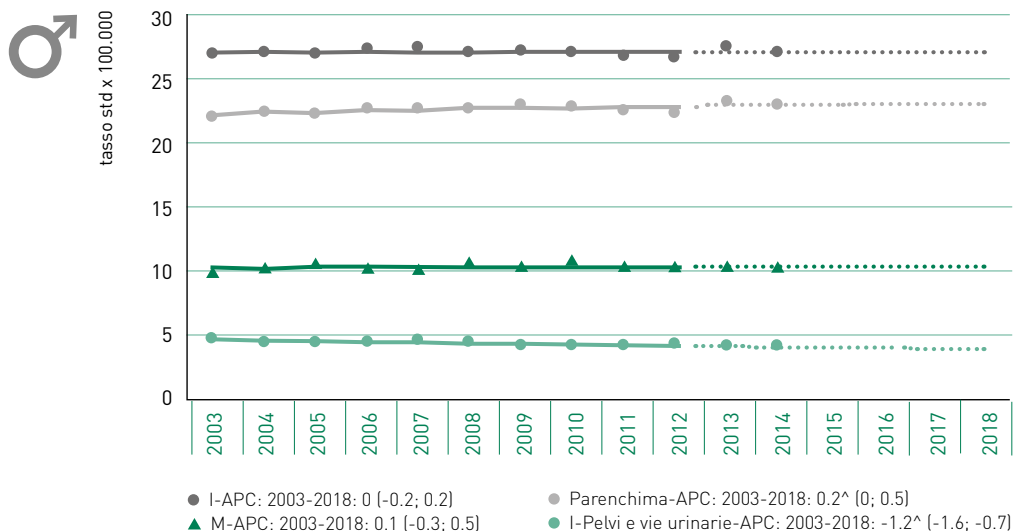


FIGURA 29A. Tumore del rene e delle vie urinarie,* maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità. *I tumori delle vie urinarie rappresentano il 15% del totale.

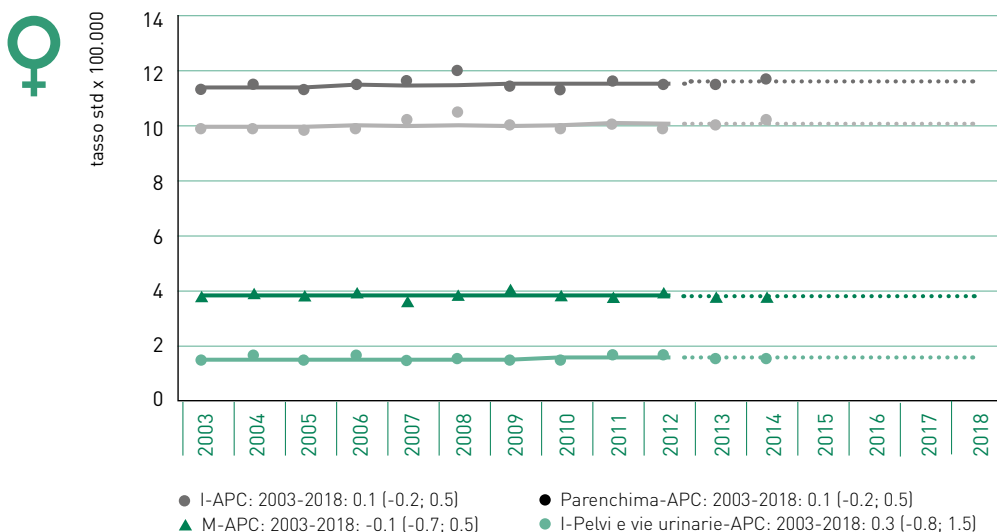


FIGURA 29B. Tumore del rene e delle vie urinarie,* femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

APC = Annual Percent Change (variazione percentuale media annua), I = incidenza, M = mortalità. *I tumori delle vie urinarie rappresentano il 15% del totale.

Tumore della vescica

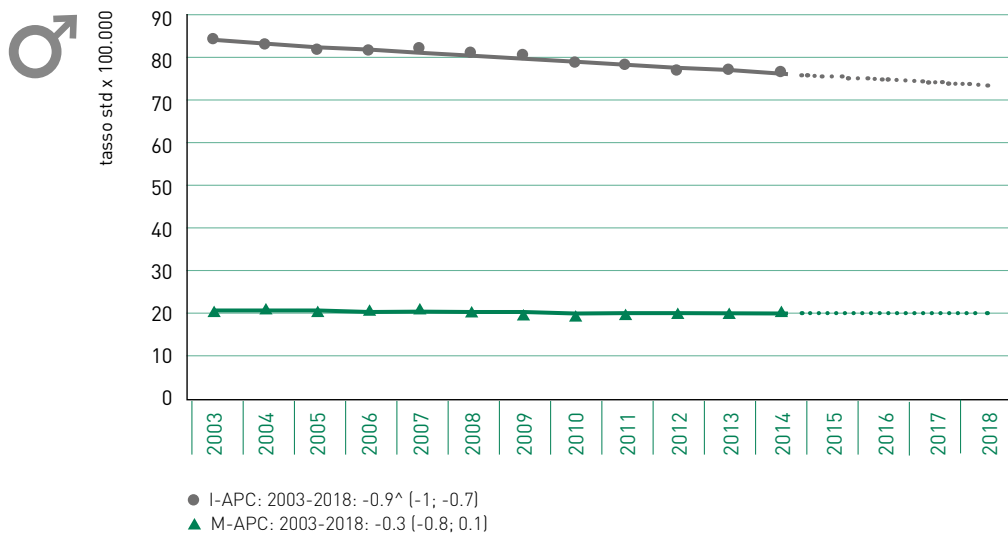


FIGURA 30A. Tumore della vescica, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

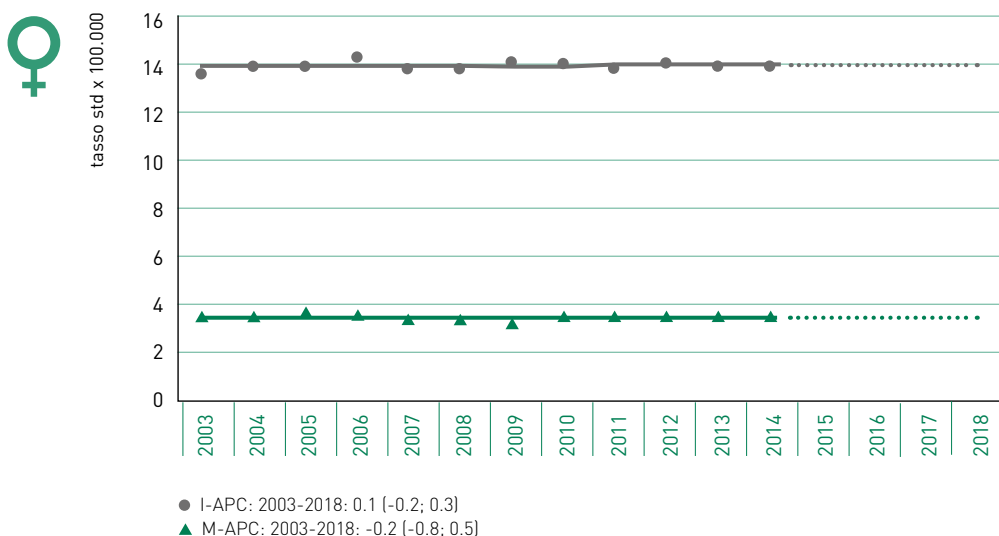


FIGURA 30B. Tumore della vescica, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore del sistema nervoso centrale

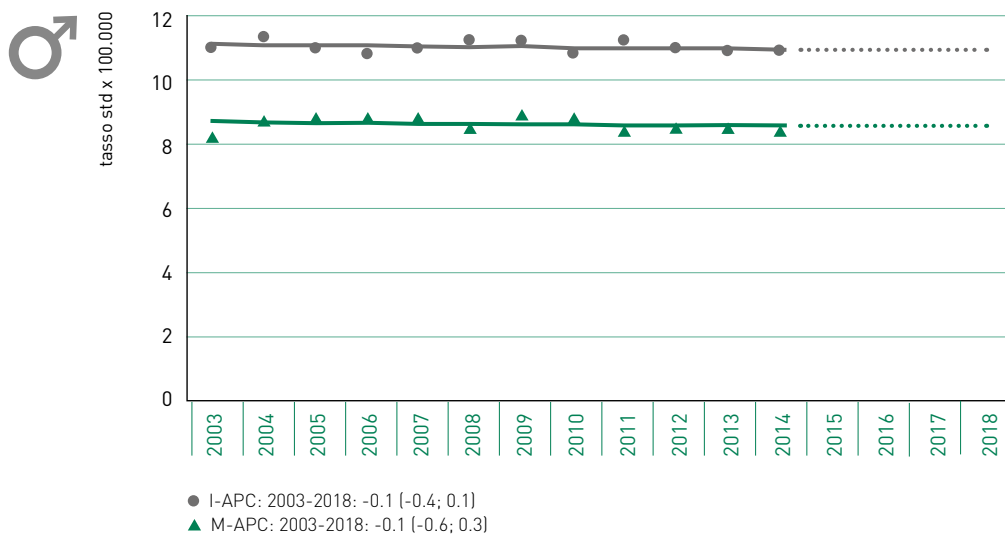


FIGURA 31A. Tumore maligno del sistema nervoso centrale, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

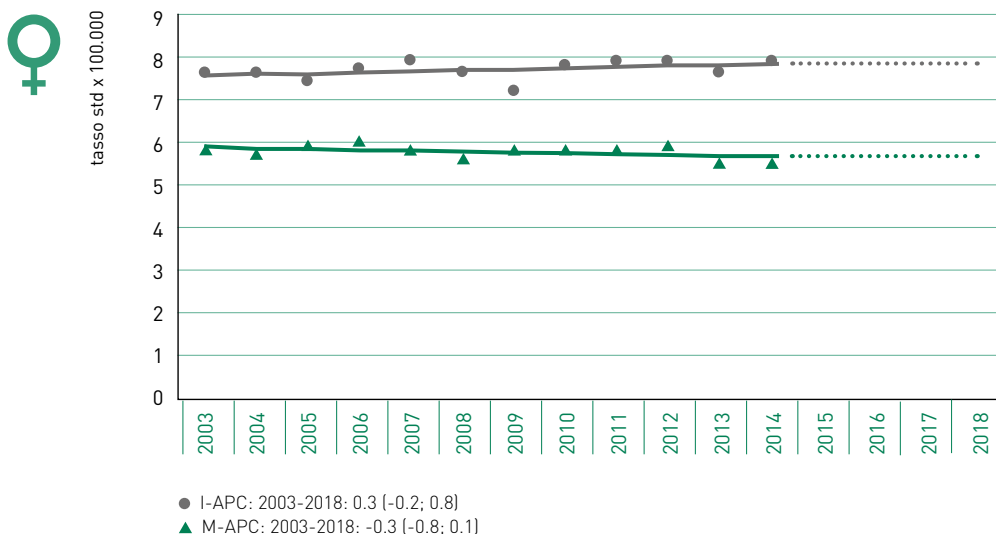


FIGURA 31B. Tumore maligno del sistema nervoso centrale, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Tumore della tiroide

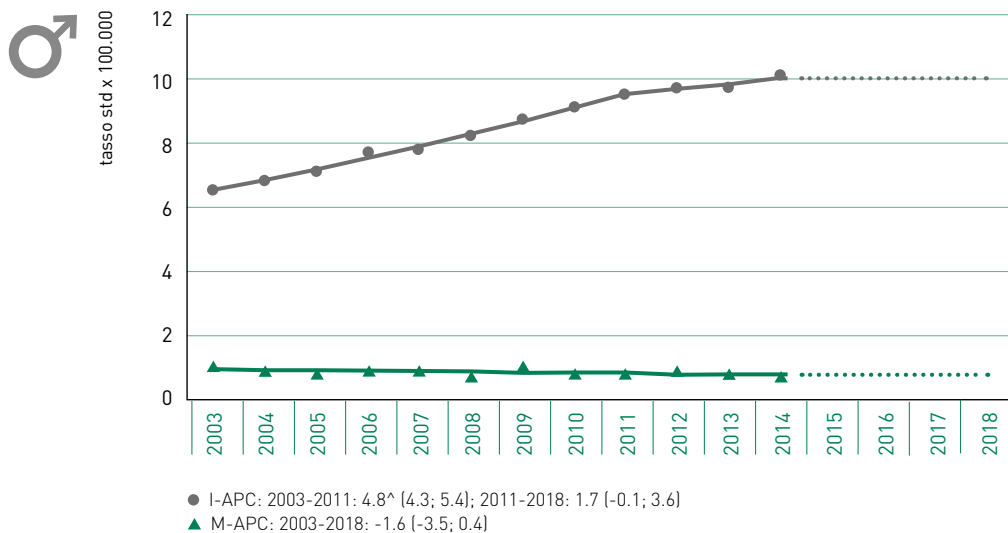


FIGURA 32A. Tumore della tiroide, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

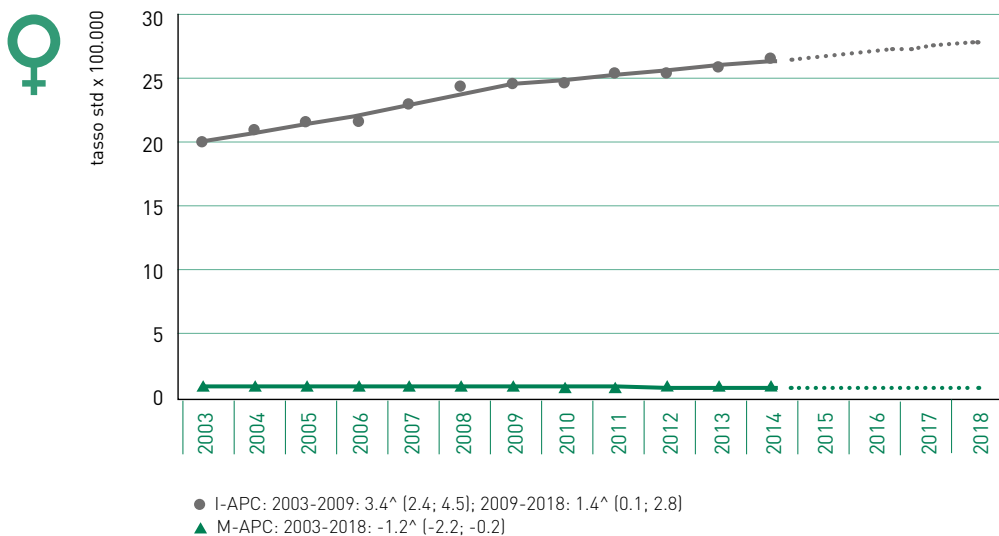


FIGURA 32B. Tumore della tiroide, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Linfoma di Hodgkin

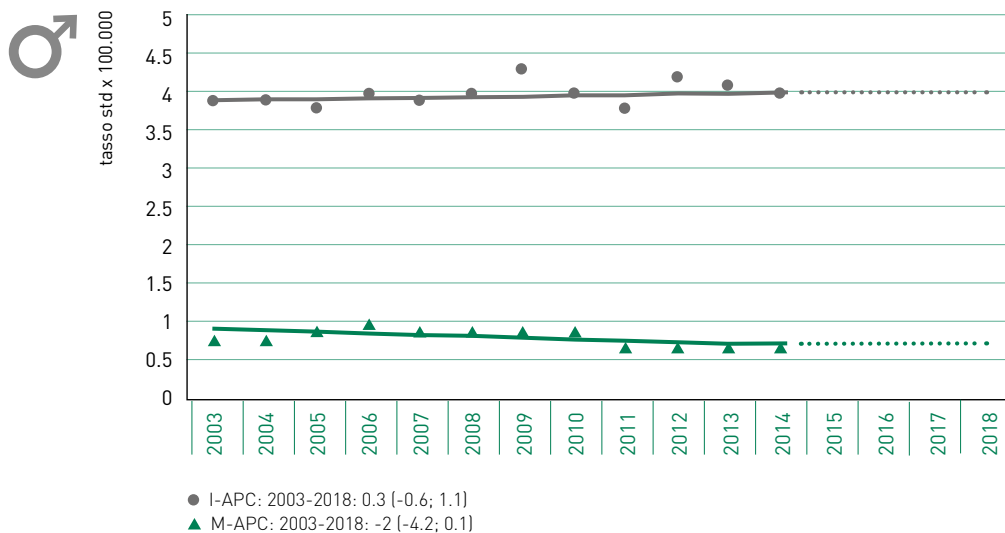


FIGURA 33A. Linfoma di Hodgkin, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

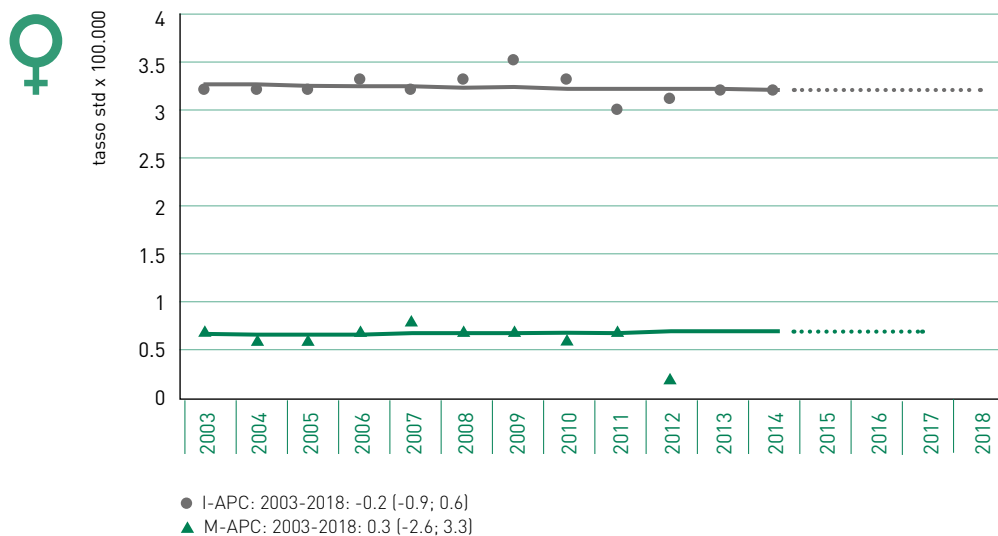


FIGURA 33B. Linfoma di Hodgkin, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Linfoma non-Hodgkin

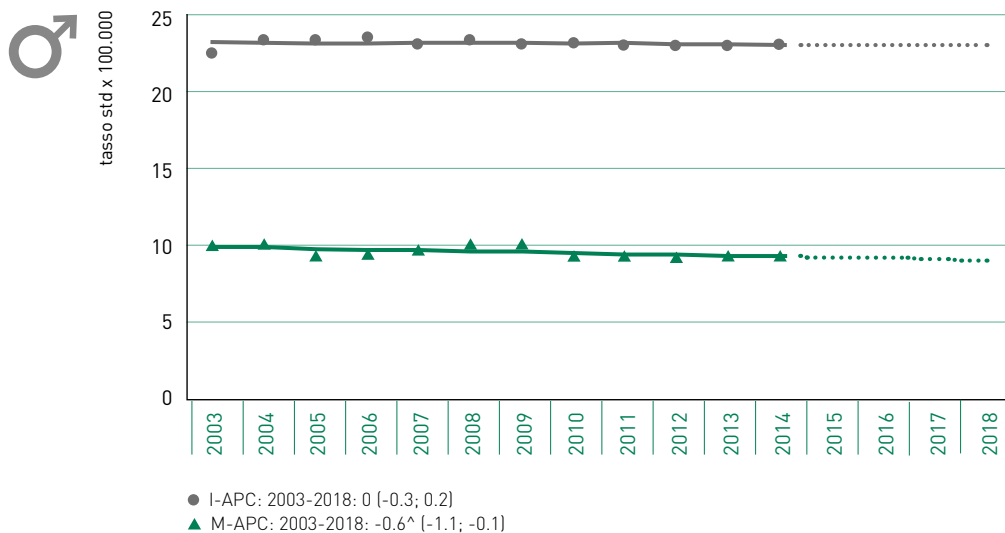


FIGURA 34A. Linfomi non-Hodgkin, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

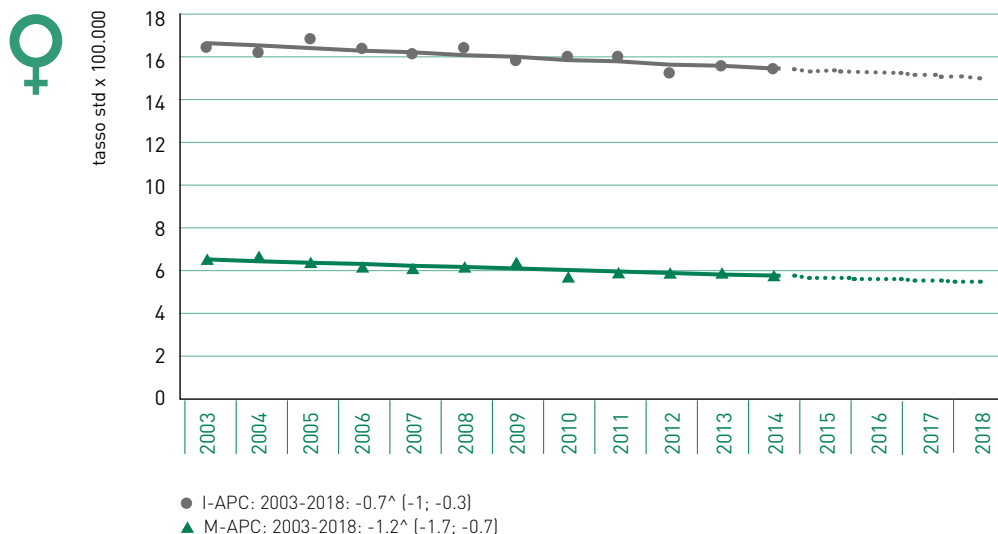


FIGURA 34B. Linfomi non-Hodgkin, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Leucemia

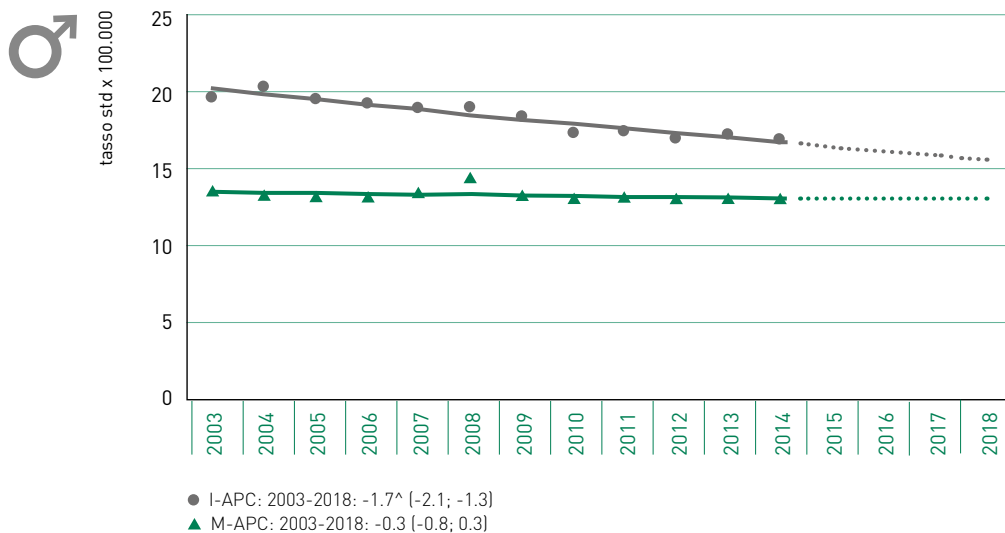


FIGURA 35A. Leucemia, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

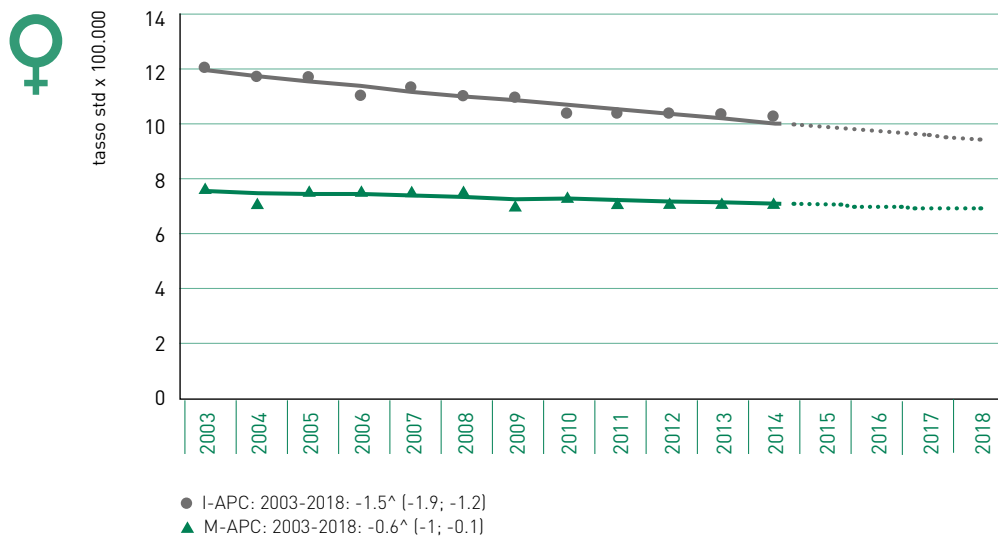


FIGURA 35B. Leucemia, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Mieloma

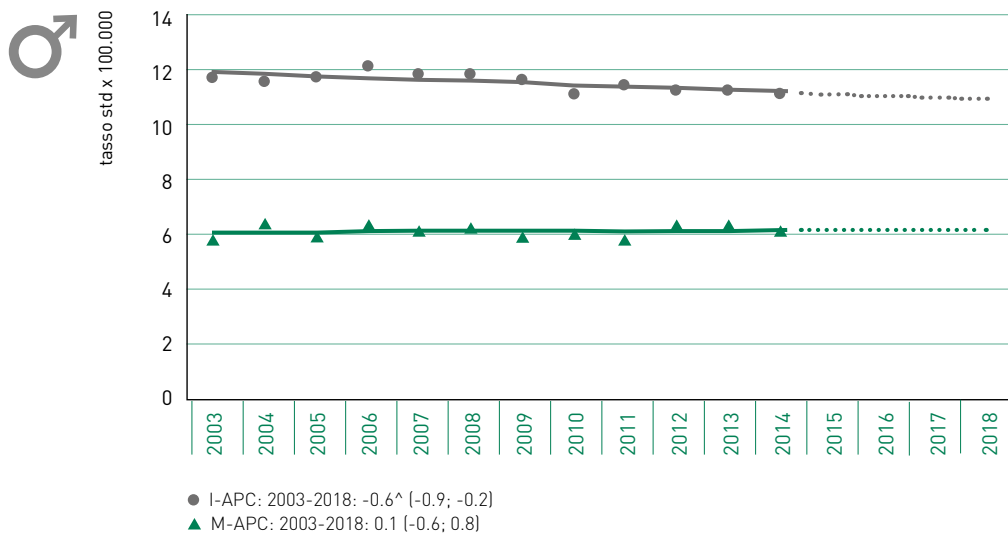


FIGURA 36A. Mieloma, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

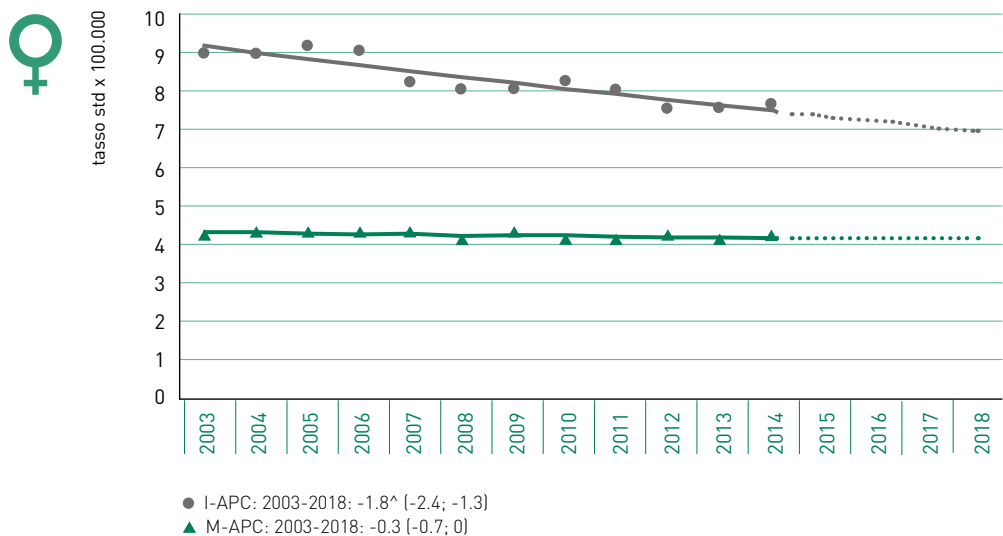


FIGURA 36B. Mieloma, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

3 Dati regionali

Direttivo AIRTUM e AIRTUM Working Group

segreteria.airtum@inferenze.it

Incidenza

La rete dei Registri Tumori AIRTUM si è sviluppata molto sul territorio nazionale arrivando a coprire, con registri in varia fase di attività, quasi la totalità della popolazione residente. In molte Regioni, soprattutto del Meridione, si è osservato un cambiamento delle politiche sanitarie relative ai registri tumori con un forte impulso alla copertura dell'intero territorio. Quest'attività si affianca a quella dei registri storicamente presenti e già accreditati da AIRTUM e rende possibile ipotizzare una copertura nazionale del nostro Paese. Le stime dei casi attesi, così come sono fornite per l'Italia, sono altrettanto importanti anche a livello regionale perché su questi ordini di grandezza vanno dimensionati i servizi diagnostici e terapeutici. La metodica che AIRTUM ha già sperimentato in edizioni precedenti è stata applicata anche per questo volume per estendere la disponibilità di stime sui nuovi casi attesi nel 2018 anche per il livello regionale.

Nelle Tabelle 26A-B sono presentate per ciascuna Regione, per alcuni dei principali tumori e per il totale dei tumori (esclusi gli epitelomi) e per i due sessi, le numerosità dei nuovi casi attesi nel 2018 e relativi tassi standardizzati di incidenza.

È bene ricordare che i numeri presentati nelle tabelle sono stime, che a livello sia regionale sia nazionale hanno l'obiettivo di indicare l'ordine di grandezza del fenomeno in esame: il numero di nuove diagnosi di tumore. Quindi è l'ordine di grandezza l'informazione da cogliere e non il numero esatto, non a caso qui proposto in forma arrotondata. Ci sono approcci metodologici diversi che permettono di produrre stime d'incidenza. I numeri che se ne ricavano possono essere diversi,¹ ma questa diversità è, solitamente, solo apparente e non influisce sull'ordine di grandezza espresso.

Le stime presentate nella Tabella 26A sono prodotte assumendo che nel breve periodo gli andamenti dei principali indicatori epidemiologici, sui quali sono basate, rimangano invariati. Nella maggior parte dei casi è ragionevole pensare che questo accada. Ad esempio, considerata la passata e attuale prevalenza di fumatori nei due sessi, è ragionevole pensare che la frequenza delle diagnosi di tumore del polmone prosegua, a parità d'età, nella sua diminuzione tra gli uomini e nel suo incremento tra le donne, come si evidenzia anche a livello nazionale. Tuttavia è necessario considerare

che alcuni eventi potrebbero modificare anche di molto il numero delle nuove diagnosi: l'introduzione e la diffusione di nuovi test diagnostici o l'attivazione di programmi di screening organizzati e il conseguente aumento del numero di diagnosi di casi prevalenti asintomatici. La Tabella 26A mostra come il carico di nuovi casi di tumore cambi, anche sostanzialmente, da Regione a Regione e da tumore a tumore passando dalle unità alle migliaia.

Il primo determinante da considerare valutando le differenze fra Regioni è la diversa dimensione delle popolazioni residenti. Infatti, a parità d'incidenza e di compo-

		Stomaco		Colon-retto		Polmone	
		M	F	M	F	M	F
1-NORD	Emilia Romagna	650	450	2150	1700	2150	1350
	Friuli Venezia Giulia	200	150	900	650	600	350
	Liguria	200	150	950	800	850	500
	Lombardia	1350	950	4700	3600	4700	2650
	Piemonte	550	400	2300	1750	2200	1250
	Trentino Alto Adige	100	100	500	350	300	200
	Valle d Aosta	<50	<50	50	50	50	<50
	Veneto	450	350	2450	1850	2050	1200
2-CENTRO	Lazio	650	500	2500	2050	2700	1450
	Marche	250	200	850	650	800	400
	Toscana	650	500	2000	1650	1900	1000
	Umbria	150	150	500	400	450	250
3-SUD	Abruzzo	150	100	650	500	650	200
	Basilicata	100	50	300	200	250	50
	Calabria	250	150	900	650	750	250
	Campania	650	450	2350	1800	2550	950
	Molise	<50	<50	150	100	150	50
	Puglia	400	300	1750	1400	1950	500
	Sardegna	200	100	850	600	800	250
	Sicilia	450	300	2150	1750	2150	750

TABELLA 26A. Numero di nuovi tumori stimati per l'anno 2018 nelle singole Regioni italiane per le principali sedi tumorali, per il totale (esclusi gli epitelomi) e per sesso

sizione per età e sesso, si osserveranno più tumori in una Regione popolosa rispetto a una Regione con un numero di residenti più piccolo.

La dimensione della popolazione è quindi il primo punto da considerare nella programmazione sanitaria per la ricerca del miglior equilibrio fra diritto a un'assistenza in prossimità alla propria residenza, che possa garantire un'equità d'accesso e casistiche cliniche di volume adeguato a garantire un'attività qualificata. Una revisione sistematica della letteratura ha evidenziato ad esempio una relazione fra volume di attività e mortalità a 30 giorni per la chirurgia di diverse sedi tumorali.²

Cute (melanomi)		Mammella	Utero cervice	Prostata	Vescica		Tutti	
M	F	F	F	M	M	F	M	F
700	600	4500	200	2700	1750	500	15550	15350
200	150	1350	50	950	400	100	4750	4300
250	200	1650	100	950	700	200	6150	5800
1300	1150	9300	450	5950	3550	900	33550	30650
600	550	4350	200	2900	1850	450	16300	14550
150	150	800	50	600	300	100	3100	2800
<50	<50	100	<50	100	50	<50	450	350
750	700	4750	200	3050	1700	450	16750	15100
650	600	4850	200	3050	1800	500	17150	16700
250	200	1350	50	1050	500	150	5000	4800
700	550	3400	150	2700	1250	400	12900	12000
150	100	800	50	700	300	100	3050	2900
100	100	1000	50	750	550	100	4200	3800
50	50	400	<50	400	200	50	1850	1400
150	150	1250	100	1050	600	150	5850	4500
450	500	4050	200	3050	2050	500	16350	13700
<50	<50	250	<50	150	150	50	1000	900
350	300	3100	150	2150	1500	300	11850	10750
100	100	1350	50	800	600	150	5200	4800
300	300	3700	200	2400	1750	400	13900	13250

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

La popolazione straniera rappresenta una quota crescente dei residenti nel nostro

		Stomaco		Colon-retto		Polmone	
		M	F	M	F	M	F
1-NORD	Emilia Romagna	26.3	14.1	89.1	55.0	90.6	46.2
	Friuli Venezia Giulia	28.3	14.1	127.8	72.8	83.8	40.8
	Liguria	20.9	10.3	98.0	63.0	89.0	41.4
	Lombardia	26.7	13.9	92.6	55.0	94.2	41.5
	Piemonte	22.1	11.7	93.0	56.1	89.0	41.0
	Trentino Alto Adige	23.0	12.3	97.7	54.8	62.8	31.4
	Valle d Aosta	20.2	11.1	87.8	49.9	77.7	35.7
	Veneto	18.5	9.7	96.3	58.2	81.8	37.9
2-CENTRO	Lazio	23.6	12.7	87.4	54.5	94.0	40.2
	Marche	30.4	17.1	98.8	62.0	92.2	38.2
	Toscana	30.7	16.7	96.7	62.5	92.4	39.3
	Umbria	32.7	18.7	103.9	60.1	88.6	37.9
3-SUD	Abruzzo	21.3	11.6	90.4	54.9	92.3	25.8
	Basilicata	30.4	15.1	93.0	53.6	82.4	16.5
	Calabria	25.6	14.5	90.7	53.6	79.4	21.6
	Campania	28.3	15.3	84.7	52.9	120.4	28.0
	Molise	21.3	11.6	93.1	54.9	95.2	25.8
	Puglia	21.1	11.6	86.7	57.1	98.2	21.0
	Sardegna	20.4	10.9	97.8	56.1	91.3	25.2
	Sicilia	19.6	10.4	89.5	57.8	88.6	25.4

TABELLA 26B. Tassi di incidenza standardizzati sulla nuova popolazione Europea (2013) stimati per l'anno 2018 nelle singole Regioni italiane per le principali sedi tumorali, per il totale (esclusi gli epitelomi) e per sesso

Paese, con alcune peculiarità anche nell'ambito dei tumori. La loro presenza percentuale varia molto nelle Regioni, con valori molto inferiori nel Meridione e più elevati nel Centro-Nord. La maggior quota di stranieri si osserva in Emilia Romagna e in Umbria dove rappresentano più del 14% della popolazione residente, mentre la quota più bassa è in Sardegna (3%) ma con valori molto simili in tutte le Regioni del Sud.

Una parte delle differenze è legata al gradiente d'incidenza che generalmente è decrescente con valori più elevati al Nord e minori al Sud, come descritto nel capitolo sui confronti nazionali. Il ruolo di una diversa esposizione a fattori di rischio può essere ipotizzato, ad esempio, nella differenza fra Piemonte e Puglia che hanno un numero

Cute (melanomi)		Mammella	Utero cervice	Prostata	Vescica		Tutti	
M	F	F	F	M	M	F	M	F
29.5	23.1	164.8	6.8	116.9	72.7	15.9	657.2	537.0
32.5	23.7	171.4	7.1	134.4	57.5	14.1	698.3	522.6
28.6	22.8	153.5	9.2	105.0	76.5	15.4	662.4	506.3
25.6	20.7	155.3	7.8	118.9	70.8	14.0	666.0	494.8
25.2	20.8	157.1	8.1	118.5	75.2	15.1	670.9	499.3
27.9	27.9	137.1	5.3	117.9	62.5	15.5	607.0	455.3
19.2	18.3	155.9	8.3	136.7	69.1	18.2	677.7	446.3
29.4	25.9	160.6	7.0	121.6	68.7	14.4	666.3	497.1
22.0	18.3	138.3	6.6	107.0	63.6	13.3	597.0	465.7
27.9	20.5	141.5	7.3	124.0	60.6	14.8	598.1	482.3
34.0	25.8	144.3	7.5	131.9	61.3	15.3	626.5	487.0
28.2	20.2	143.9	7.9	139.9	60.6	15.3	626.7	492.9
13.7	12.2	127.1	6.5	108.3	75.3	13.5	602.6	463.9
13.1	10.7	113.4	7.2	129.6	63.2	10.6	618.2	400.7
13.4	12.4	114.9	6.8	107.7	63.6	11.1	601.7	398.5
12.9	16.5	118.0	6.8	109.8	96.0	15.4	651.4	446.9
13.7	12.2	127.1	6.5	102.6	75.3	13.5	602.6	463.9
16.3	12.3	132.5	6.4	107.2	76.1	12.6	593.2	451.6
13.7	11.7	134.4	6.1	91.3	67.2	13.4	594.2	467.4
12.9	10.2	130.8	6.6	99.8	72.4	12.6	577.4	457.9

simile di abitanti, ma un'incidenza di tumori del polmone tra le donne molto diversa presumibilmente per una maggior abitudine al fumo di tabacco, nei decenni trascorsi, delle donne piemontesi rispetto alle pugliesi.

È necessario tener presente come molte siano le variabili che possono influire sulle stime d'incidenza e sulle differenze d'incidenza stimate fra Regioni,⁵ alcune indicate in questo paragrafo. L'importanza delle stime sta nell'ordine di grandezza che queste esprimono. Questa misura rappresenta i bisogni dei pazienti e quindi i carichi da considerare per guidare la programmazione dei servizi di diagnosi e cura per soddisfare al meglio questi bisogni. La sostenibilità attuale e futura della crescente domanda assistenziale obbliga a indirizzare le politiche sanitarie, contemporaneamente alla fase assistenziale, anche nella direzione di interventi di prevenzione primaria e secondaria per ridurre questi numeri all'origine.

		Stomaco		Colon-retto		Polmone		Melanoma	
		M	F	M	F	M	F	M	F
1 - NORD	Bolzano	34	28	78	55	130	64	16	6
	Emilia Romagna	476	354	775	690	1944	903	74	68
	Friuli Venezia Giulia	137	85	223	200	492	247	31	27
	Liguria	133	102	347	333	734	338	38	28
	Lombardia	1063	754	1634	1404	4090	1778	212	140
	Piemonte	388	281	853	761	2051	767	99	67
	Trento	51	42	79	64	154	71	11	14
	Valle d'Aosta	28	7	26	17	..	31	..	2
	Veneto	374	274	748	650	1784	791	92	72
2 - CENTRO	Lazio	502	395	1061	942	2481	1280	110	67
	Marche	207	137	287	265	601	241	28	24
	Toscana	423	291	649	548	1669	642	108	67
	Umbria	88	80	138	133	342	102	26	7
3 - SUD	Abruzzo	133	104	237	184	461	131	18	15
	Basilicata	54	46	94	86	187	56	7	3
	Calabria	179	125	302	255	610	141	24	22
	Campania	418	303	797	747	2435	790	85	70
	Molise	44	26	52	28	101	32	7	3
	Puglia	286	205	594	506	1509	362	61	49
	Sardegna	110	82	320	258	695	188	20	11
	Sicilia	355	201	801	721	1788	587	67	44

TABELLA 27. Numero di decessi per Regione e causa di morte, 2015, fonte Istat

Mortalità

Oltre ai dati stimati sull'incidenza oncologica regionale sono di seguito presentati i dati di mortalità per l'anno 2015 a fonte Istat.^{Tabella 27}

Anche per la mortalità, così come per la sopravvivenza, è necessario considerare, per quantificare il numero dei deceduti, l'entità della popolazione residente in ciascuna Regione e la quota di anziani. Inoltre, la mortalità è anche legata al numero di casi incidenti e alla loro sopravvivenza. È necessario sottolineare che i decessi che sono avvenuti nel 2015 sono il portato di un mix disomogeneo di storie di malattia, ad esempio per alcuni tumori ad alta letalità la diagnosi può essere avvenuta nel corso dello stesso anno del decesso.

Mammella	Cervice uterina	Altre parti dell'utero	Prostata	Vescica		Tumori		Tumori Maligni	
F	F	F	M	M	F	M	F	M	F
94	2	15	64	25	8	672	501	649	486
944	35	184	528	325	98	7779	6506	7372	6137
296	5	55	147	68	27	2331	1979	2218	1873
387	17	79	239	124	42	3258	2750	3086	2585
2249	64	324	1034	551	205	16750	14101	16039	13450
1081	33	230	620	379	97	8329	6636	8000	6391
113	7	13	82	31	7	805	680	762	640
8	5	..	9	1	..	6	1	10	3
1033	28	169	503	254	90	7687	6417	7238	6024
1098	47	248	657	414	120	9332	7826	8889	7460
280	15	56	199	116	29	2623	2063	2486	1950
770	27	190	519	367	96	6830	5377	6559	5139
170	2	36	118	68	23	1456	1129	1388	1082
227	9	61	166	97	24	2014	1531	1917	1435
77	4	24	50	51	18	869	647	826	612
294	12	76	245	143	25	2812	1938	2655	1832
973	40	239	639	520	113	8499	6264	8193	5980
42	1	13	39	23	7	518	355	489	325
763	36	182	492	343	55	6130	4440	5804	4182
394	17	82	203	121	33	2844	2159	2729	2044
958	32	232	631	400	93	7282	5697	6978	5426

Per la gran parte dei tumori i deceduti in un anno rappresentano la somma di storie cliniche iniziate in epoche anche molto diverse e quindi rappresentano il risultato di percorsi diagnostici e terapeutici non comparabili.

Sopravvivenza

Per fornire un quadro epidemiologico completo dell'oncologia a livello regionale, nella Tabella 28 è presentata la sopravvivenza a 5 anni per Regione, per le principali sedi tumorali nei due sessi.

L'immagine complessiva che se ne ricava è quella di valori leggermente superiori

		Tutti i tumori (M)	Tutti i tumori (F)	Colon-retto	Mammella	Prostata	Polmone	Stomaco
1 - NORD	Liguria	51%	61%	61%	87%	90%	15%	26%
	Lombardia	54%	63%	66%	87%	93%	18%	34%
	Piemonte	53%	63%	64%	88%	92%	14%	30%
	Valle d'Aosta	61%	64%	68%	88%	94%	12%	36%
	Emilia Romagna	56%	65%	69%	89%	92%	18%	33%
	Friuli Venezia Giulia	53%	61%	64%	88%	95%	12%	32%
	Trentino Alto Adige	53%	63%	66%	87%	91%	16%	36%
	Veneto	55%	64%	65%	88%	93%	16%	32%
3 - CENTRO	Lazio*							
	Marche*							
	Toscana	56%	65%	68%	88%	92%	16%	32%
	Umbria	54%	63%	67%	86%	92%	16%	37%
4 - SUD E ISOLE	Abruzzo*							
	Basilicata	55%	62%	63%	88%	89%	13%	30%
	Calabria	54%	63%	60%	85%	86%	13%	26%
	Campania	50%	59%	59%	84%	89%	13%	31%
	Molise*							
	Puglia	52%	61%	61%	85%	89%	15%	28%
	Sardegna	49%	60%	58%	85%	83%	13%	27%
	Sicilia	52%	60%	60%	85%	89%	14%	26%

TABELLA 28. Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi (standardizzata per età) casi incidenti 2005-2009 (pool AIRTUM) per le 13 Regioni presentate nel rapporto AIRTUM 2016

* dato regionale non disponibile.

al Centro-Nord rispetto alle Regioni meridionali. Questo vale per il totale dei tumori nei due sessi, per i tumori oggetto di programmi di screening organizzato (mammella femminile, colon-retto e cervice uterina) per i quali nella Tabella 28 abbiamo presentato la quota e la disomogeneità di partecipazione e gli esami effettuati al di fuori degli screening. Valori più uniformi di sopravvivenza si osservano per le leucemie e i linfomi di Hodking, mentre per il testicolo, che è un tumore ampiamente curabile, come dimostrano i valori di sopravvivenza in alcune aree del Centro-Nord, i dati del Meridione fanno sospettare una probabile criticità nell'accesso ai protocolli di dimostrata efficacia. Per il tumore del polmone la sopravvivenza è in media molto bassa, come negli altri Paesi europei, ma anche in questo caso i valori più modesti si osservano nelle regioni del Sud. Per il melanoma una diversa intensità degli accertamenti der-

Fegato	Pancreas	Melanoma	Cervice	Ovaio	Utero corpo	Testicolo	Tiroide	Leucemie	Linfoma di Hodgkin	Linfoma non-Hodgkin
18%		88%	73%	43%	79%	97%	93%	44%	83%	66%
23%	8%	87%	70%	40%	80%	92%	92%	49%	84%	63%
20%	9%	90%	69%	39%	77%		91%	47%	81%	69%
17%	7%	82%	60%	31%	72%	94%	95%	45%	77%	75%
21%	10%	89%	72%	38%	79%	90%	96%	49%	83%	68%
16%	7%	88%	63%	40%	71%	98%	91%	45%	81%	66%
18%	8%	92%	71%	40%	77%	91%	89%	44%	82%	71%
19%	8%	90%	71%	42%	76%	89%	92%	49%	86%	67%
18%	10%	88%	61%	44%	76%	93%	96%	37%	87%	68%
18%	7%	85%	76%	44%	76%	89%	94%	44%	83%	68%
16%	8%	83%	53%	42%	79%	97%	95%	49%	91%	65%
16%	9%	77%	66%	43%	80%	96%	94%	52%	83%	61%
19%	9%	80%	64%	39%	75%	86%	87%	45%	85%	63%
19%	7%	82%	61%	35%	78%	86%	92%	53%	83%	62%
21%	6%	78%	58%	42%	75%		97%	45%	87%	64%
19%	7%	81%	64%	37%	75%	89%	95%	48%	83%	62%

Fonte: AIRTUM WG. I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza.

Epidemiol Prev 2017; 41 (2):Suppl. 1. e elaborazioni ad hoc per il presente rapporto per le regioni: Valle d'Aosta, Basilicata, Calabria.

matologici e bioetici può contribuire a spiegare le differenze osservate fra le Regioni.

L'Italia, se valutata nel suo complesso, presenta un quadro di sopravvivenza pari o superiore alla media europea, ma scendendo nel dettaglio regionale la residenza diventa un determinante prognostico importante che indica una disomogeneità nell'accesso a programmi di diagnosi precoce e a cure di alta qualità, con una discriminazione dei cittadini del Meridione che purtroppo è ancora presente, sebbene la tendenza sia in miglioramento rispetto al passato.

Trend temporali

L'analisi dell'andamento temporale dei principali indicatori epidemiologici di frequenza dei tumori (incidenza e mortalità) rappresenta uno strumento di grande importanza in sanità pubblica perché permette di valutare gli effetti degli interventi sanitari intrapresi a livello di popolazione, dell'introduzione di nuove terapie, di nuovi strumenti e interventi diagnostici, e anche dei cambiamenti negli stili di vita e nelle esposizioni di tipo ambientale.

Una riduzione della mortalità è un fenomeno sempre positivo, sia che sia dovuto a una riduzione del numero dei soggetti che si ammalano (in condizioni di sopravvivenza stabile), sia quando è dovuto all'introduzione di nuovi ed efficaci strumenti terapeutici (quindi con miglioramento della sopravvivenza). Allo stesso modo una riduzione dell'incidenza è un indicatore sempre positivo, segno della minor esposizione a fattori cancerogeni o dell'effetto dell'introduzione di programmi diagnostici in grado di identificare lesioni che precedono la comparsa del tumore vero e proprio.

Un aumento della mortalità, al contrario, è sempre un evento sanitario negativo dovuto all'aumento dei soggetti che si ammalano in assenza di un miglioramento nelle terapie disponibili. Un aumento dell'incidenza, invece, implica un giudizio più complesso. Infatti, questo non è sempre e solo un segnale allarmante. Lo è quando dovuto a un'aumentata esposizione ai fattori causali, come sta avvenendo per il tumore del polmone e per altri tumori correlati al fumo nel sesso femminile a seguito dell'estensione tra le donne dell'abitudine al fumo. Non lo è invece, quando causato da un'anticipazione del momento della diagnosi, come accade a seguito dell'introduzione di screening organizzati (screening cervicale, mammografia, ricerca del sangue occulto nelle feci). In questo caso l'aumento dell'incidenza rappresenta un'anticipazione della diagnosi di forme tumorali che naturalmente avrebbero dato segni clinici in tempi successivi.

Sulla base dei dati dei Registri Tumori, è possibile fare qualche valutazione sull'omogeneità geografica della frequenza della patologia e degli andamenti temporali. Il confronto dei trend in aree diverse permette, ad esempio, di valutare gli effetti di differenti prevalenze dei fattori di rischio associati (come il fumo per il tumore del polmone), ma anche di valutare gli effetti di interventi di sanità pubblica (come l'attivazione dei programmi di screening per il tumore del colon-retto).

Grazie all'attuale estensione della registrazione dei tumori in Italia, è oggi possibile effettuare confronti degli andamenti temporali dell'incidenza tra aree geografiche differenti o addirittura tra singole regioni. Tuttavia, essendo in alcune regioni l'estensione della registrazione solo parziale, o avendo queste raggiunto la copertura regionale solo

in anni molto recenti, non è possibile produrre informazioni con lo stesso livello di precisione e dettaglio per tutte le aree.

AIRTUM sta lavorando alla produzione di stime di incidenza per le singole regioni, che saranno pubblicate nel 2018/19; forniamo nel presente volume alcune anticipazioni relative agli andamenti dell'incidenza per tutti i tumori per area geografica del tumore del polmone per singole regioni.

Nelle Figure 37A-B sono presentati gli andamenti dell'incidenza nelle diverse aree geografiche per i due sessi separatamente per il totale dei tumori nel complesso.

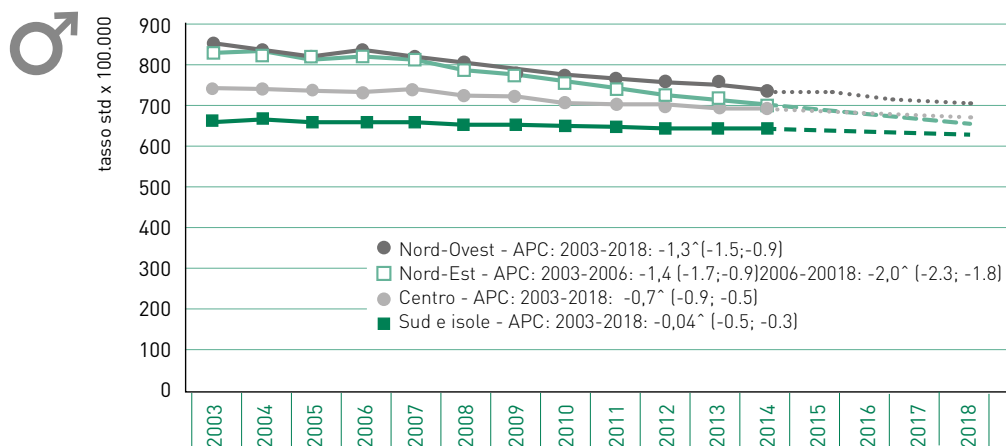


FIGURA 37A. Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza 2003-2018 per area geografica. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

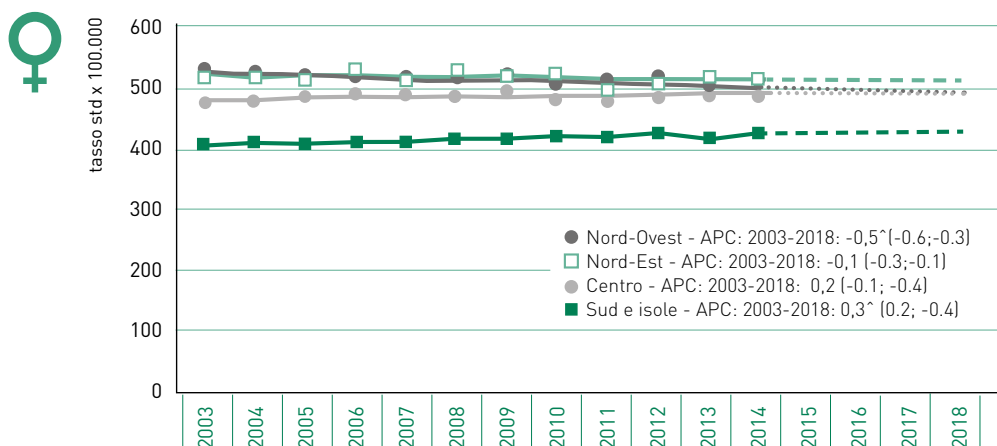


FIGURA 37B. Tutti i tumori, esclusi carcinomi della cute, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza 2003-2018 per area geografica. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

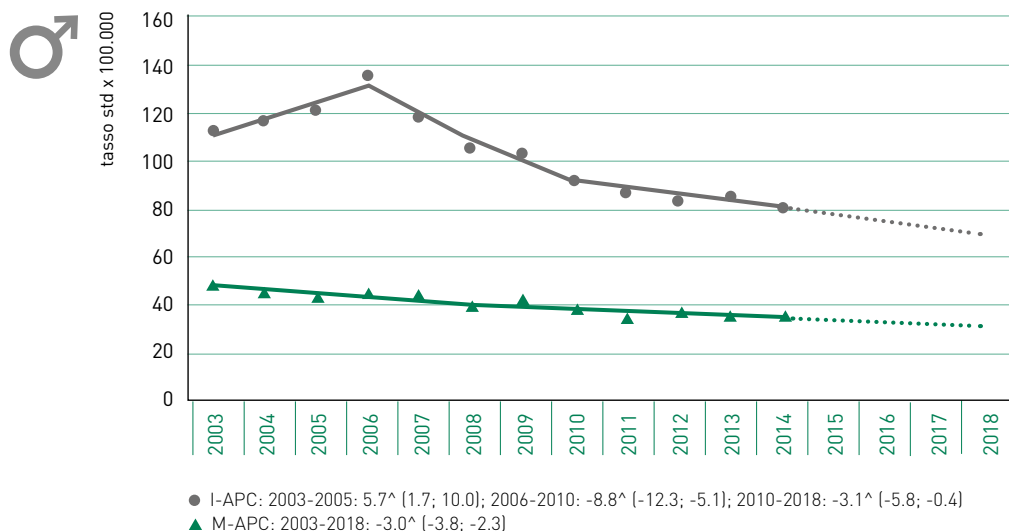


FIGURA 38A. Tumore del colon-retto, maschi. Emilia Romagna: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018 per regione. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

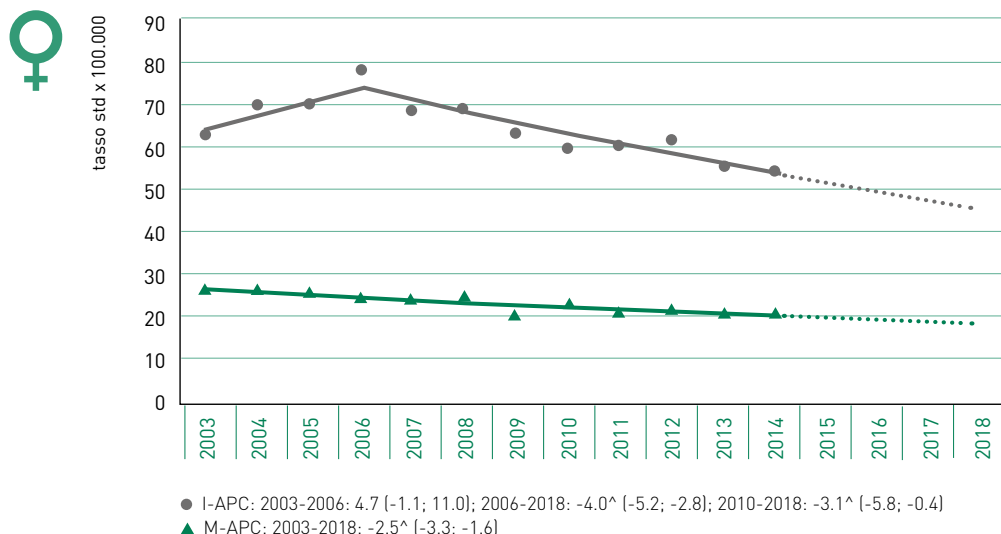


FIGURA 38B. Tumore del colon-retto, femmine. Emilia Romagna: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018 per regione. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

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

Nelle Figure 38A-B sono presentati gli andamenti dell'incidenza nella regione Emilia Romagna per il colon-retto per i due sessi separatamente.

Assistiamo ad un'omogeneizzazione del rischio di ammalarsi nel sesso maschile: la riduzione nel Settentrione, associata con l'incidenza stabile nel centro-sud, dà origine a livelli simili di incidenza. Permangono alcune differenze tra le donne: l'andamento è stabile o in lieve riduzione nel centro nord, presenta una crescita nelle aree meridionali, quindi non si raggiungono ancora livelli di incidenza sovrapponibili.

I livelli di incidenza del tumore del colon-retto nella regione Emilia Romagna, presentata qui a titolo esemplificativo, mostrano, in entrambi i sessi, un incremento dell'incidenza associato all'introduzione dei programmi, avvenuto intorno all'anno 2005 nell'intera regione (il cosiddetto effetto round di prevalenza), seguito da una successiva riduzione.

BIBLIOGRAFIA

1. Rossi S, Crocetti E, Capocaccia R, Gatta G, the AIRTUM Working Group. Estimates of cancer burden in Italy. Tumori 2013; 99 (3):416-24.
2. Amato L, Colais P, Davoli M, et al. Volume and health outcomes: evidence from systematic reviews and from evaluation of Italian hospital data. Epidemiol Prev 2013; 37 (2-3 Suppl. 2):1-100.
3. <http://demo.istat.it/>
4. <http://www.epicentro.iss.it/passi/dati>
5. Gatta G, Rossi S, Capocaccia R. Cancer burden estimates and forecasts: uses and cautions. Tumori 2013; 99 (3):439-43.
6. AIRTUM WG. Rapporto AIRTUM 2016. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. Epidemiol Prev 2017.

Tumore metastatico della mammella in Italia

Emanuele Crocetti e AIRTUM Working Group

Registro Tumori della Romagna
emanuelecrocetti@yahoo.com

Il tumore della mammella rappresenta in Italia e in molti Paesi di tipo occidentale la forma neoplastica più frequente tra le donne, sia in termini di nuove diagnosi che di numero di decessi oncologici. Una quota rilevante di donne vengono diagnosticate in una fase relativamente precoce, anche grazie alla disponibilità di programmi di screening mammografico che, nella fascia 50-69 anni, rientrano nei livelli essenziali di assistenza. L'anticipazione della diagnosi associata a trattamenti sempre più efficaci spiega la complessiva buona prognosi di questa neoplasia.

Nonostante ciò bisogna considerare che una quota delle pazienti arriva alla diagnosi in una fase nella quale la malattia è già metastatica. Questa percentuale è stata stimata nel 6-7% in uno studio europeo basato su dati di registri¹. Inoltre anche una parte dei casi diagnosticati in fase precoce possono, nel corso del tempo, evolvere e diffondersi a distanza.

Dal punto di vista clinico, il tumore della mammella in fase metastatica rappresenta una condizione complessa che richiede una valutazione specifica per la stadiazione e una condivisione delle opzioni terapeutiche con le pazienti, come indicato anche nelle linee guida AIOM.²

Il carico complessivo per il sistema assistenziale rappresentato dai tumori della mammella metastatici si compone dei casi in metastasi all'esordio (de novo) e di quelli che, diagnosticati in uno stadio più limitato, evolvono in metastasi successivamente (evoluzione).

Uno studio ha recentemente stimato la quota di casi di tumore della mammella metastatici in Italia al 2014, sia come casi incidenti, che sono diagnosticati in fase metastatica nel 2014 (de novo ed evoluzione di casi diagnosticati precedentemente), sia come casi prevalenti (de novo e evoluzione). Nella Tabella 29 sono presentati, per fascia d'età, i principali risultati di tale studio³.

Si stima che nel 2014 siano stati diagnosticati circa 3.400 nuovi casi di tumore della mammella in stadio metastatico, pari a circa il 7,1% di tutti i casi incidenti stimati da AIRTUM. Oltre a questi, altri casi, diagnosticati in fase precoce, sono evoluti in metastasi nel 2014; nel complesso il totale dei casi incidenti nel 2014 di tumore del seno metastatico sono circa 14.000. Inoltre, il sistema sanitario deve considerare anche i bisogni assistenziali di quei casi di tumore della mammella che sono stati diagnosticati in

fase metastatica in anni precedenti e che sono ancora in vita nel 2014, così come quelli diagnosticati in fasi più precoci ma che nel 2014 sono in fase metastatica. Nel complesso tutti i casi prevalenti in fase metastatica sono circa 37.100,³ ovvero il 5,6% del totale dei casi prevalenti stimati da AIRTUM nello stesso anno.

età (anni)	Casi incidenti (de novo)	Tutti i casi incidenti (de novo + evoluzione)	Casi prevalenti (de novo)	Tutti i casi prevalenti (de novo + evoluzione)
15-39	100	400	300	800
40-49	300	1200	1100	3700
50-59	600	2000	1800	6200
60-69	700	2600	2500	8300
70-79	900	3000	2500	8800
80-99	800	4800	2000	9300
15-99	3400	14000	10200	37100

TABELLA 29. Stima dei casi di tumore della mammella metastatici nel 2014, sia incidenti che prevalenti, sia metastatici all'esordio che successivamente. Da Crocetti et al.³

La stima del burden di forme metastatiche di tumore della mammella in Italia è notevole, sia in termini di nuovi casi che di casi prevalenti e rilevante in tutte le età. Considerando i miglioramenti segnalati nella sopravvivenza di queste forme⁴ e la continua disponibilità di nuovi trattamenti è possibile prevedere che questi numeri siano destinati a crescere nel futuro.

BIBLIOGRAFIA

1. Minicozzi P, Cirilli C, Federico M, Capocaccia R, Budroni M, Candela P, Falcini F, Fusco M, Giacomini A, La Rosa F, Traina A, Tumino R, and Sant M. Differences in stage and treatment of breast cancer across Italy point to inequalities in access to and availability of proper care. *Tumori*, 2012; 98: 204-209.
2. AIOM. Linee guida. Neoplasie della mammella. Edizione 2016. Aggiornamento 19 ottobre 2016. www.aiom.it
3. Crocetti E, Gori S, Falcini F. Metastatic breast cancers: estimates for Italy. *Tumori*, 2018
4. Sundquist M, Brudin L, Tejler G. Improved survival in metastatic breast cancer 1985-2016. *Breast*. 2017;31:46-50.

5 I carcinomi cutanei cheratinocitici (baso- e squamocellulari)

Stefano Ferretti¹, Emanuele Crocetti², Carlotta Buzzoni³ e AIRTUM Working Group

¹ Registro Tumori della provincia di Ferrara - stefano.ferretti@unife.it

² Registro Tumori della Romagna - emanuelecrocetti@yahoo.com

³ Registro Tumori Toscana - c.buzzoni@ispro.toscana.it

Fattori di rischio

Questi tumori derivano dai cheratinociti epidermici e dagli annessi cutanei. Rappresentano oltre il 90% dei tumori maligni della cute. L'esposizione alle radiazioni UV (specialmente UVB) costituisce il principale fattore di rischio di queste neoplasie¹ e l'iniziatore del danno genetico alla base del loro sviluppo, sia attraverso la produzione di composti reattivi dell'ossigeno (ROS), sia attraverso la perdita di eterozigosi (LOH) di geni oncosoppressori². Tra gli altri fattori esogeni coinvolti nella genesi di queste lesioni sono da ricordare il consumo di tabacco (per le forme squamocellulari)³, l'arsenico, il cloruro di vinile, gli idrocarburi policiclici aromatici, gli agenti alchilati e l'esposizione a vapori di benzina⁴.

Il carcinoma basocellulare costituisce circa il 75-80% dei carcinomi cutanei; non esistono lesioni precursore di questa neoplasia, che si presenta con i caratteristici nidi cellulari protrudenti nel derma papillare, costituiti da cheratinociti con la caratteristica disposizione "a palizzata" dello strato più esterno. La perdita di eterozigosi (LOH) dei geni oncosoppressori p53 e PTCH UV-indotta è alla base della loro genesi⁵. Insorgono generalmente (non solo) nella popolazione adulta dopo prolungata esposizione a UV. La forma classica di questa neoplasia è quella nodulare, che insorge spesso sul viso e in età più tardiva rispetto alla forma c.d. superficiale (sede preferenziale il tronco). La variante morfeiforme (o sclerosante, 5% circa dei casi) rappresenta la forma più aggressiva e i suoi margini maldefiniti ne complicano l'eradicazione. I carcinomi basocellulari possono, raramente, raggiungere dimensioni notevoli e spiccata aggressività locale (pur in assenza, se non in casi eccezionali, di capacità metastatica), con danni notevoli ai tessuti circostanti che possono comportare ripetuti interventi ed esiti deturpanti. Il carcinoma basocellulare in età avanzata interessa prevalentemente i maschi, mentre le forme giovanili sono più frequenti nelle femmine, queste ultime storicamente associate all'uso dei lettini abbronzanti, uso che negli ultimi decenni si è esteso anche ai maschi.

Il carcinoma squamocellulare ("spinocellulare" nella vecchia terminologia) si sviluppa generalmente attraverso un processo multifasico che vede il coinvolgimento dei diversi proto-oncogeni e l'inattivazione di antioncogeni. Oltre al principale fattore di

rischio già ricordato (esposizione a UVB), fattori di rischio minori quali l'immunodepressione (a sua volta favorita dagli UVB) e l'infezione dal HPV (che spesso si riscontra in pazienti immunodepressi) appaiono in relazione con questo tipo di carcinoma⁶. Anche le lesioni ulcerose croniche rappresentano possibili sedi di insorgenza di questa neoplasia. La cheratosi attinica costituisce il precursore più comune di questa neoplasia (che può regredire con la sospensione dell'esposizione a UV), con atipie cellulari progressivamente più marcate e diffuse, fino ad occupare tutti gli strati dell'epidermide (M. di Bowen). La popolazione più a rischio risulta essere quella con fototipo chiaro e i maschi hanno un'incidenza più elevata rispetto alle femmine, che nei due sessi aumenta comunque all'aumentare dell'età. Queste lesioni insorgono comunemente in aree cutanee foto-esposte.

Epidemiologia

Dai dati dei Registri tumori italiani si stima che nel 2018 verranno diagnosticati circa 83.000 nuovi casi (64.000 ca. basocellulari e 19.000 squamocellulari; 48.000 nei maschi e 35.000 nelle femmine). L'incidenza di queste lesioni aumenta significativamente dopo i 50 anni di età per le forme basocellulari e i 65 anni di età per le squamocellulari. È noto da tempo anche per l'Italia, in rapporto all'esposizione ai fattori di rischio, un gradiente Nord-Sud con variazioni estreme di oltre il 30% di nuovi casi/anno.

L'indolenza di queste lesioni, con diagnosi occasionali e spesso a distanza di tempo dall'insorgenza, la scarsa tracciabilità delle stesse, che vengono trattate ambulatorialmente e spesso al di fuori del SSN, e lo scarso "peso" clinico determinano in molte realtà una sottoregistrazione di questi tumori, con forti oscillazioni dei tassi di incidenza. Un'ulteriore causa di sottoregistrazione del totale dei casi insorgenti deriva dalle regole di registrazione internazionali, che chiedono ai Registri di raccogliere il solo primo caso insorgente di carcinoma basocellulare e squamocellulare in un paziente e non eventuali casi successivi, per l'impossibilità di far fronte all'enorme volume dei casi multipli trattati (differentemente dalle altre sedi) e alla frequente incompletezza dei percorsi. Per questi motivi i carcinomi cutanei cheratinocitici sono considerati in qualche modo "atipici" e la loro incidenza è spesso trascurata nei report dei Registri tumori, anche a livello internazionale.

La mortalità per queste lesioni è molto rara, in virtù dello scarso potenziale metastatico, peraltro in gran parte appannaggio delle forme squamo-cellulari: in letteratura è riportata in meno del 2% di questi pazienti (nel contesto del 4% dei portatori di metastasi a distanza) e i principali fattori predittivi sono rappresentati dallo stadio, dalla scarsa differenziazione, dall'invasione perineurale e dalla sede (tempie, orecchie)⁷.

La sopravvivenza relativa per i pazienti affetti da carcinomi baso e squamo-cellulari è di conseguenza molto elevata e in larga parte non dissimile da quella della popolazione generale. Ciò rende queste patologie di interesse relativo dal punto di vista clinico e ha determinato la loro frequente esclusione da gran parte delle analisi dei dati epidemiologici.

Rischio di insorgenza di tumori multipli

L'insorgenza di questi carcinomi cutanei è anche indicatrice di una serie di esposizioni carcinogenetiche in soggetti suscettibili e quindi associata sia allo sviluppo di ulteriori tumori dello stesso tipo, che di tumori diversi: questo è il motivo dell'approfondimento epidemiologico di queste lesioni per la possibilità di identificare sottopopolazioni esposte allo sviluppo di tumori a carico anche di altri organi. Dati preliminari dei registri tumori italiani rilevano un eccesso di rischio di tumore in altri organi pari al 20-25%, con risultati coerenti a quanto espresso dalla letteratura. In particolare l'eccesso di rischio è noto per i tumori di ghiandole salivari⁸, stomaco⁹, polmoni^{10,11}, mammella femminile¹², prostata¹³, linfomi non-Hodgkin¹⁴ e leucemie¹⁵, oltre alla nota associazione con il melanoma cutaneo per la condivisione dei fattori di rischio.

Volumi e costi assistenziali

L'alta incidenza dei carcinomi cheratinocitici pone importanti problemi di sanità pubblica in ordine ai costi assistenziali da essi richiesti per il SSN e per il paziente. Sia pur con volumi per singolo caso di gran lunga inferiori alla loro controparte melanomatosi, i carcinomi cheratinocitici, per la loro numerosità, richiedono una quantità di investimenti notevoli e in costante crescita a causa dell'aumento dell'età media delle popolazioni occidentali, come evidenziato dalla letteratura¹⁶. La loro prevenzione costituisce perciò un elemento di grande importanza, non solo per l'impatto sul singolo paziente, ma anche rispetto all'allocazione e l'uso ottimale delle risorse da dedicare all'intero complesso delle patologie oncologiche.

BIBLIOGRAFIA

1. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenesis risk to humans. Radiation. Volume 100 D, IARC, Lyon 2012 (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100D/index.php>)
2. Bolshakov S, Walker CM, Strom SS, Selvan MS, Clayman GL, el Naggar A, Lippman SM, Kripke ML, Ananthaswamy HN. p53 Mutations in human aggressive and non aggressive basal and squamous cell carcinomas. Clin Cancer Res 2003; 9: 228-234.
3. Freedman DM, Sigurdson A, Doody MM et Al. Risk of basal cell carcinoma in relation to alcohol intake and smoking. Cancer Epidemiol Biomarker Prev, 2003; 12: 1540-1543.
4. LeBoit P.E., Burg G., Weedon D, Sarasain A. (Eds.): World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. IARC Press, Lyon 2006
5. Reifemberger J, Wolter M, Knobbe CB, Kohler B, Schonick A, Scharwachter C, Kumar K, Blaschke B, Ruzicka T, Reifemberger G. Somatic mutations in the PTCH, SMOH, SUFUH and TP53 genes in sporadic basal cell carcinomas. Br J Dermatol 2005; 152: 43-51.
6. Human papillomaviruses. IARC Monographs on the evaluations of Carcinogenic risks to Humans n. 100B monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B-11.pdf
7. Schmultz CD, Karia PS, Carter JB. Factors predictive of recurrence and deaths from cutaneous squamous cell carcinoma: a 10-year single institution cohort study. JAMA Dermatol 2013; 149: 541-547.
8. Ong EL, Goldacre R, Hoang U, Sinclair R, Goldacre M. Subsequent primary malignancies in patients with nonmelanoma skin cancer in England: a national record-linkage study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2014; 23: 490-498
9. Rosenberg CA, Greenland P, Khandekar J, Loar A, Ascensao J, Lopez AM. Association of nonmelanoma skin cancer with second malignancy. Cancer. 2004; 100: 130-138
10. Frisch M, Melbye M. New cancers after squamous cell

- skin cancer. *Ugeskr Laeger*. 1996 Feb 19;158(8):1079-83.
11. Frisch M, Hjalgrim H, Olsen JH, Melbye M. Risk for subsequent cancer after diagnosis of basal-cell carcinoma. A population-based, epidemiologic study. *Ann Intern Med* 1996; 125: 815-821.
 12. Song F, Qureshi AA, Giovannucci EL, Fuchs CS, Chen WY, Stampfer MJ, Han J. Risk of a second primary cancer after non-melanoma skin cancer in white men and women: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2013;10: e1001433. doi: 10.1371/journal.pmed.1001433. Epub 2013 Apr 23.
 13. Zhang H, Bermejo JL, Sundquist J, Hemminki K. Modification of second cancer risk after malignant melanoma by parental history of cancer. *Br J Cancer* 2008; 99: 536-538. doi: 10.1038/sj.bjc.6604489. Epub 2008 Jul 15.
 14. Adami J, Frisch M, Yuen J, Glimelius B, Melbye M. Evidence of an association between non-Hodgkin's lymphoma and skin cancer. *BMJ* 1995; 310: 1491-1495
 15. Nugent Z, Demers AA, Wiseman MC, Mihalciou C, Kliewer EV. Risk of second primary cancer and death following a diagnosis of nonmelanoma skin cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 2584-2590.
 16. Vallejo-Torres L, Morris S, Kinge JM, Poinier V, Verne J. Measuring current and future costs of skin cancer in England. *J Public Health* 2014; 36: 140-148.

6

Tumori rari: carcinoma a cellule di Merkel

Vanna Chiarion Sileni e AIRTUM Working Group

SSD Oncologia del Melanoma Istituto Oncologico Veneto IOV - IRCCS di Padova
vanna.chiarion@iov.veneto.it

Fattori di rischio

Il carcinoma di Merkel (MCC) è una neoplasia neuroendocrina altamente maligna della cute. Colpisce soprattutto le persone anziane (età media di incidenza 73-74 anni) e/o con storia di immunosoppressione. L'incidenza aumenta di 11-13 volte nei pazienti HIV+ e di 5-10 volte nei pazienti sottoposti a trapianto d'organo o con patologie autoimmuni trattate con immunosoppressori o pregresso linfoma o leucemia.^{1,2} In questi casi la correzione dell'immunosoppressione può portare anche a regressione.³

Nonostante l'insorgenza cutanea, non è infrequente la diagnosi in stadio avanzato e questo influenza sfavorevolmente la prognosi. Il nome MCC deriva dall'ipotesi che la neoplasia insorgesse dalle cellule di Merkel dell'epidermide, mentre le ricerche più recenti orientano per una insorgenza dalle cellule staminali totipotenti del derma. L'integrazione clonale del virus del poliovirus (MCPyV) nelle cellule del MCC sembra uno dei principali meccanismi etiologici almeno alle nostre latitudini.⁴ In circa il 55-90% dei casi il MCPyV esprime antigeni virali di piccole (sT) e grandi dimensioni (LT), fra questi LT è in grado di inibire la proteina oncosoppressore RB (retinoblastoma) e promuovere così la tumorigenesi delle cellule di Merkel, anche se il meccanismo definitivo di patogenesi correlato al MCPyV non è del tutto chiarito.⁵ Va inoltre sottolineato che in circa l'80% di donatori di sangue sani vi è evidenza di esposizione al MCPyV.^{6,7}

Accanto all'eziologia virale vi è evidenza che l'esposizione solare ad UV sia un fattore eziologico indipendente.⁸ Infatti il Merkel insorge più spesso in aree fotoesposte, come il capo e il collo, analogamente alle altre neoplasie cutanee correlate a fotoesposizione come il melanoma e il carcinoma spino cellulare e l'incidenza è aumentata di 100 volte nei pazienti sottoposti a PUVA.

Il MCC MCPyV+ è caratterizzato da poche mutazioni (0,4-0,7/MB), esprime le proteine virali e anticorpi circolanti specifici, rappresenta circa l'80% dei casi, è in genere ad insorgenza dermica e ha una migliore sopravvivenza. Le forme MCPyV- insorgono invece nell'epidermide di aree foto esposte, presentano un alto carico mutazionale (~40/MB), nel 60% dei casi presentano transizioni dipirimidiche (C>T) non rilevabili nella forma MCPyV+ e hanno una prognosi clinica più sfavorevole. La forma MCPyV+ è prevalente in Europa e Nord America, la MCPyV- in Australia (Sunshine 2018). Istologicamente entrambe le forme sono caratterizzate da un ricco infiltrato linfocitario

PD1 e TIM 3 positivo e le cellule di MCC esprimono PD-L1 in risposta o agli antigeni virali o ai neoantigeni mutazionali (Lipson 2013, Gerald Goh Oncotarget 2015). Inoltre entrambe le forme esprimono un accumulo a livello nucleare di fattori che regolano la trascrizione quali: NFAT (fattore nucleare delle cellule T attivate), P-CREB (proteina che si lega agli elementi di risposta c-AMP), P-STAT3 (traduttore di segnale e attivatore della trascrizione) che potrebbero rappresentare dei target terapeutici comuni. L'espressione di P-CREB nel MCC è risultata anche fattore prognostico sfavorevole indipendente da sesso, età, stadio, stato di MCPyV e fosforilazione di STAT (Journal of Investigative Dermatology (2016) M D C Gonzales- Vela).

Nonostante siano infrequenti le mutazioni rilevate a carico di PI3K/Akt e di mTOR, entrambe queste vie di segnale sono upregolate nel MCC.

Incidenza

Secondo i dati AIRTUM⁸ complessivamente si stimano un totale di 228 (95% IC: 205-254) nuovi casi diagnosticati ogni anno, di questi il 5,2% pari a 12 casi/anno in soggetti sotto i 55 anni, l'11,6% (26 casi) in soggetti tra i 55 ed i 65 anni e l'83,2% (190 casi) in soggetti di 65 anni e più.

Si stima un numero dei casi nei maschi pari a 101 (95% IC: 90-112) contro 127 casi nelle femmine (95%IC: 115-142).

Mortalità

Non sono disponibili dati di mortalità per una patologia rara, quale il MCC.

Sopravvivenza

Secondo i dati AIRTUM⁸ la sopravvivenza a un anno dalla diagnosi è pari all'85%, 57% dopo 5 anni dalla diagnosi.

Prevalenza

Secondo i dati AIRTUM⁸, sono quasi 1.400 i casi prevalenti in Italia, ciò corrisponde ad una proporzione di prevalenza pari a 2.34 x 100.000.

Diagnosi precoce

Trattandosi di neoplasia rara, non ci sono indicazioni di screening per il MCC se non raccomandazioni di sorveglianza nell'ambito degli ambulatori di follow-up dermatologico dei pazienti trapiantati e/o immunodepressi, nei quali le neoplasie cutanee, in genere, sono più frequenti, più aggressive e più letali se non riconosciute precocemente e adeguatamente trattate. Qualsiasi nodulo dermico a rapida crescita, indolente, in persona anziana, o immunodepressa o in sede fotoesposta va asportato radicalmente e analizzato istologicamente. La positività immunoistochimica per la citocheratina 20 consente di differenziarlo dalle localizzazioni cutanee di SCLC, linfoma, tumori neuroendocrini e melanoma a piccole cellule (Goessling W JCO).

Trattamento

Una volta confermato istologicamente, il MCC va trattato con escissione ampia con margini di almeno 2-3 cm in tutte le direzioni, se possibile, e analisi del linfonodo sentinella. Nel 10-15% dei casi la presentazione è linfonodale (Foote JAAD 2012).

La ricerca del linfonodo sentinella è raccomandata per il rischio elevato di interessamento linfonodale con una positività del 14% in lesioni < 0,5 cm di diametro che raggiunge il 26% per lesioni fino a 1 cm. I pazienti con negatività del linfonodo sentinella hanno una prognosi migliore dei pazienti clinicamente N0, essendo stadiati in modo più accurato. Il numero di linfonodi coinvolti è il fattore prognostico più importante nella malattia locoregionale: OS a 5 anni del 76% in assenza di coinvolgimento linfonodale, scende al 50% in presenza di un solo linfonodo e si riduce al 24% per ≥ 6 linfonodi. (Iyer JAAD 2014). Nei pazienti con linfonodo sentinella positivo, pur non essendovi evidenze che la linfadenectomia di completamento più irradiazione sia superiore all'irradiazione della stazione nodale, viene preferito utilizzarle entrambe.

In presenza di margini insufficienti o positivi, o di lesione > 2 cm o di metastasi linfonodali è consigliato, il prima possibile, trattamento radiante postoperatorio su entrambe le sedi, con almeno 50 Gy se adiuvante e 60 Gy se terapeutico. L'irradiazione della stazione linfonodale di drenaggio in caso di sentinella negativo con primitivo ad alto rischio è controversa e suggerita solo nelle sedi dove maggiore è il rischio di falso negativo, es. distretto cervico-facciale. L'impatto del trattamento radiante sulla riduzione delle recidive locali è statisticamente significativo da 52,5% a 10,5%, più incerto è l'effetto sulla OS globale anche se osservato in alcuni studi. Per la valutazione di metastasi a distanza sono indicate sia la tac che la PET/TC senza evidenza di superiorità dell'una rispetto all'altra. Non vi sono dati a favore dell'uso di chemioterapia adiuvante.

In caso di recidiva linfonodale in paziente non sottoposto a ricerca del linfonodo sentinella, né irradiato, una volta escluse metastasi a distanza, è indicata linfadenectomia seguita da Radioterapia.

Le recidive di MCC sono in genere rapide, soprattutto nei pazienti immunodepressi, pertanto è suggerito un follow-up intenso nei primi 2 anni con esame clinico, ecografia della stazione linfonodale, se non trattata, e tac total body o PET/TC ogni 3-4 mesi, dilazionati a 6 mesi dal terzo al quinto anno. Il monitoraggio degli anticorpi contro le proteine del MCPyV è utile, qualora possibile, l'incremento del titolo è indice di recidiva, la negatività al basale indicativa di forma MCPyV-, associata a maggior rischio di ricaduta.

In caso di diffusione locale di malattia non operabile, non radio trattabile o in sede già irradiata o di metastasi a distanza è indicato trattamento medico sistemico. Il MCC è considerato un tumore molto chemiosensibile anche se dopo una iniziale regressione si sviluppa precocemente resistenza, i farmaci più attivi sono il cisplatino o il carboplatino associati al VP16. In 62 pazienti metastatici la percentuale di risposte osservate è stata del 67,7% con mediana di progressione di 94 gg in prima linea e 23% OR nei 30 pazienti che hanno ricevuto una seconda linea con mediana di progressione di 61 giorni (Iyer GJ cancer medicine). I meccanismi patogenetici sopra riportati (alto carico mutazionale, antigeni virali, immunosoppressione) hanno supportato l'approccio immunologico con inibitori dell'immuno-checkpoint. Fra questi sono stati testati il pembrolizumab, il nivolumab: anti PD1 inibitori, e l'avelumab anti PD-L1 inibitore. Con pembrolizumab in 26 pazienti, non pretrattati, si è osservato un controllo di malattia del 61% con 16% di risposte complete, osservate sia in casi MCPyV + che -, durata mediana di risposta di 27 settimane e mediana di sopravvivenza non raggiunta ad un follow-up mediano di 37 settimane. Risultati simili si sono ottenuti in 22 pazienti

trattati con nivolumab in uno studio di fase I/II. Con avelumab in 88 pazienti tutti pretratti e con metastasi a distanza, si è osservato un controllo di malattia del 43,2% con una percentuale di risposte complete dell'11,4% ad un follow-up mediano di 16 mesi, con una mediana di 12,9 mesi di sopravvivenza e una OS ad un anno del 52%. In 39 pazienti non pretrattati la percentuale di risposte osservate è stata del 71% con 28,6% di complete, molti dei pazienti in prima linea stanno proseguendo il trattamento. Nel 70% dei pazienti si sono osservati eventi avversi legati al trattamento, i più frequenti astenia e reazioni da infusione, queste attribuibili al fatto che avelumab è un anti PD-L1 IgG1 che induce ADCC, la quale a sua volta può contribuire anche all'attività. Eventi avversi di grado 3 sono stati riportati solo nel 5% dei pazienti.

Questi risultati hanno portato alla registrazione del farmaco sia da parte di FDA (marzo 2017) che di EMA (settembre 2017), in attesa della determina di AIFA, è disponibile, in Italia, l'accesso EAP. Per i pazienti con necessità di terapia immunosoppressiva rimane al momento disponibile solo la chemioterapia e la riduzione dell'immunosoppressione, si auspica per il futuro che non sia trascurata una valutazione di terapie a bersaglio molecolare, nonostante l'esiguità della patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. The etiology and epidemiology of Merkel cell carcinoma. Agelli M, Clegg LX, Becker JC, Rollison DE. *Curr Probl Cancer*. 2010 Jan-Feb;34(1):14-37
2. Immunobiology of Merkel cell carcinoma: implications for immunotherapy of a polyomavirus-associated cancer. Bhatia S, Afanasiev O, Nghiem P *Curr Oncol Rep*. 2011 Dec;13(6):488-97.
3. Partial regression of Merkel cell carcinoma in response to withdrawal of azathioprine in an immunosuppression-induced case of metastatic Merkel cell carcinoma Muirhead R, Ritchie DM *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2007 Feb;19(1):96
4. Immunobiology of Merkel cell carcinoma: implications for immunotherapy of a polyomavirus-associated cancer. Bhatia S, Afanasiev O, Nghiem P *Curr Oncol Rep*. 2011 Dec;13(6):488-97.
5. Merkel cell polyomavirus-infected Merkel cell carcinoma cells require expression of viral T antigens. Houben R, Shuda M, Weinkam R, et al. *J Virol*. 2010 Jul;84(14):7064-72.
6. Antibodies to Merkel cell polyomavirus T antigen oncoproteins reflect tumor burden in Merkel cell carcinoma patients. Paulson KG, Carter JJ, Johnson LG, et al. *Cancer Res*. 2010 Nov 1;70(21):8388-97
7. UV-Associated Mutations Underlie the Etiology of MCV-Negative Merkel Cell Carcinomas. Wong SQ, Waldeck K, Vergara IA et al *Cancer Res*. 2015 Dec 15;75(24):5228-34
8. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures - Report 2015: The burden of rare cancers in Italy. *Epidemiol Prev*. 2016 Jan-Feb;40(1 Suppl 2):1-120. doi: 10.19191/EP16.1S2.P001.035. Erratum in: *Epidemiol Prev*. 2016 Mar-Apr;40(2):83.

7 Neoplasie per singole sedi

Colecisti e vie biliari

Francesco Pantano¹, Michele Iuliani², Giulia Ribelli³, Sonia Simonetti⁴, Giuseppe Tonini⁵
e AIRTUM Working Group

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

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

³ UOC Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma - g.ribelli@unicampus.it

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

⁵ UOC Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma - g.tonini@unicampus.it

COLECISTI E VIE BILIARI	
Incidenza	Sono poco meno di 5.000 i nuovi casi attesi nel 2018, l'1% di tutti i nuovi casi di tumore.
Mortalità	I decessi per tumore della colecisti e vie biliari rappresentano il 2% di tutti i decessi oncologici nel sesso maschile e il 3% nel sesso femminile.
Sopravvivenza a 5 anni	Il 17% dei maschi e il 15% delle femmine che hanno contratto queste neoplasie risultano ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi (periodo 2005-2009) e rispetto ai quinquenni precedenti la speranza di vita appare lievemente migliorata. Come in altre neoplasie a prognosi severa, non si osservano significative differenze in ambito nazionale.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta sovrapponibile alla sopravvivenza a 5 anni.
Fattori di rischio	I fattori di rischio più noti, come la presenza di parassiti epatobiliari, colangite sclerosante primaria, cisti del tratto biliare, epatoliti e tossine sono associati con un'inflammatione cronica da un aumentato turnover cellulare. Altro fattore di rischio ben noto è rappresentato dai calcoli nell'albero biliare. Fattori di rischio di più recente acquisizione sono simili a quelli già noti per l'epatocarcinoma (HCC) e sono cirrosi, epatiti B o C croniche, obesità, diabete e alcool. Malattie cistiche del coledoco, come la sindrome di Caroli, sono malattie genetiche rare in cui le anomalie anatomiche del dotto pancreatico-biliare portano a un reflusso di enzimi pancreatici, colestasi e infiammazione delle vie biliari.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

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

La colangiocarcinogenesi è verosimilmente un fenomeno multifattoriale. L'epidemiologia del colangiocarcinoma (CCA) mostra variazioni significative dal punto di vista geografico ed etnico: ciò riflette presumibilmente differenze di predisposizione alla malattia correlate a fattori genetici, ambientali e sociali. Diversi fattori di rischio per il CCA sono stati identificati, tuttavia nella maggior parte dei casi la malattia è sporadica e non sono riscontrabili fattori di rischio né noti né sospetti.^{1,2} Sfortunatamente, gli studi ad ora realizzati che analizzano i fattori di rischio non tengono conto della differenza tra iCCA, pCCA e dCCA e dunque i fattori di rischio propri di un singolo sottotipo non sono perfettamente definiti.² I fattori di rischio più noti, come la presenza di parassiti epatobiliari, colangite sclerosante primaria, cisti del tratto biliare, epatolitiasi e tossine sono associati con un'inflammazione cronica da un aumentato turnover cellulare. Fattori di rischio di più recente acquisizione di iCCA sono simili a quelli già noti per l'epatocarcinoma (HCC) e sono cirrosi, epatiti B o C croniche, obesità, diabete e alcool. Ciononostante la prevalenza di questi fattori di rischio nei pazienti affetti da iCCA è minore di quella di pazienti affetti da HCC. Fattori di rischio sospetti, ma non accertati, includono malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), fumo e polimorfismi genetici. Malattie cistiche del coledoco, come la sindrome di Caroli, sono malattie genetiche rare in cui le anomalie anatomiche del dotto pancreatico-biliare portano a un reflusso di enzimi pancreatici, colestasi e infiammazione delle vie biliari.³ Le cisti del dotto biliare che danno maggior predisposizione al CCA sono quelle di tipo 1 (solitarie, extraepatiche) e quelle di tipo 4 (intraepatiche assieme alle extraepatiche).³ L'incidenza del CCA in questi pazienti aumenta con l'età, 32 anni è l'età media di diagnosi di CCA.³ Inoltre, recentemente, è stata dimostrata una forte associazione tra la presenza di cisti del dotto biliare e un aumentato rischio di iCCA e di CCA extraepatico.^{4,5}

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

Inoltre recenti studi clinici hanno dimostrato una forte correlazione tra epatiti croniche virali e CCA.^{4-7, 8-10} L'obesità può essere considerata come un altro fattore di rischio per CCA. Infatti un BMI maggiore di 30 è associato all'insorgenza di neoplasia delle vie biliari¹¹ e la sindrome metabolica ad un aumento del rischio di CCA.¹² Evidenze contrastanti riguardano il rischio relativo di sviluppare CCA a causa di diabete,^{18,24} alcool e fumo.¹³

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

Incidenza

Sono poco meno di 5.000 i nuovi casi attesi nel 2018, l'1% di tutti i nuovi casi di tumore.^{Tabella 5} L'incidenza dei tumori della colecisti e delle vie biliari è simile nei due sessi, tuttavia, l'andamento nel tempo appare diverso, con una riduzione significativa

solo nel sesso femminile (-1,4%/anno), al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione.^{Tabella 7, Figure 19A-B} Contrariamente alla maggior parte delle neoplasie, questo tumore presenta un'insorgenza leggermente superiore al Sud, che, rispetto al Nord, ha valori superiori dell'8% tra i maschi e del 25% tra le femmine.^{Tabelle 15-16}

Mortalità

I decessi per tumore della colecisti e vie biliari rappresentano l'1% di tutti i decessi oncologici nel sesso maschile e il 3% nel sesso femminile. La mortalità è stabile tra gli uomini, in riduzione tra le donne (-1,0% per anno).^{Tabella 17, Figure 19A-B} La mortalità non presenta differenze significative tra le varie aree geografiche.^{Tabelle 17-18}

Sopravvivenza

Il 17% dei maschi e il 15% delle femmine che hanno contratto queste neoplasie risultano ancora in vita a 5 anni dalla diagnosi (periodo 2005-2009), con un miglioramento nel corso del tempo.^{Tabella 19} Come in altre neoplasie a prognosi severa, non si osservano significative differenze in ambito nazionale.^{Tabella 28} La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta sovrapponibile alla sopravvivenza a 5 anni.

Prevalenza

In Italia risiedono circa 15.000 persone con pregressa diagnosi di un tumore della colecisti e vie biliari, meno dell'1% di tutti i pazienti con tumore, con un rapporto tra maschi e femmine di 1,2:1. Anche per questi tumori, caratterizzati da una prognosi generalmente sfavorevole, la maggior parte delle persone si trova temporalmente in prossimità della diagnosi (il 37% entro i 2 anni, il 59% entro i 5 anni). Non si osservano marcate differenze tra le diverse aree del Paese.¹⁴

Diagnosi precoce

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

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

Terapia

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

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

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

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

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

Tuttavia, la maggior parte dei pazienti con tumore delle vie biliari si presenta alla diagnosi con malattia localmente avanzata o metastatica e, anche dopo un intervento chirurgico radicale e potenzialmente curativo, la recidiva si manifesta in circa il 60% dei casi, prevalentemente nei primi due anni dal trattamento resettivo.

Il beneficio della chemioterapia sistemica rispetto alla sola terapia di supporto in pazienti con neoplasie bilio-pancreatiche non resecabili è stato dimostrato inizialmente in un trial randomizzato che ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo a favore della chemioterapia in termini di sopravvivenza e di qualità di vita.²² La gemcitabina è l'agente chemioterapico maggiormente impiegato nella terapia sistemica dei tumori delle vie biliari. La gemcitabina in monoterapia nelle neoplasie biliari avanzate ottiene tassi di risposta oscillanti dal 9,4% al 36% con una sopravvivenza mediana raramente superiore a 8 mesi.^{23,24} Nel 2010 è stato pubblicato un trial randomizzato di fase II che ha confrontato la monoterapia con gemcitabina con l'associazione di gemcitabina e cisplatino nel trattamento di prima linea dei pazienti con tumori delle vie biliari in stadio avanzato. La sopravvivenza mediana nel gruppo cisplatino-gemcitabina è stata di 11,7 mesi, significativamente maggiore rispetto agli 8,1 mesi del gruppo trattato con sola gemcitabina; l'associazione dei due agenti ha anche dimostrato un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana rispetto alla monoterapia con gemcitabina (8 mesi vs 5 mesi).²⁵

BIBLIOGRAFIA

1. Khan SA, Toledano MB, Taylor-Robinson SD. Epidemiology, risk factors and pathogenesis of cholangiocarcinoma. *HPB* [Oxford] 2008; 10:77-2.
2. Tyson GL, El-Serag HB. Risk factors for cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2011; 54:173-84.
3. Soreide K, Korner H, Havnen J, et al. Bile duct cysts in adults. *Br J Surg* 2004; 91:1538-48.
4. Lee TY, Lee SS, Jung SW, et al. Hepatitis B virus infection and intrahepatic cholangiocarcinoma in Korea: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:1716-20.
5. Welzel TM, Mellemkjaer L, Gloria G, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma in a low-risk population: a nationwide case-control study. *Int J Cancer* 2007; 120: 638-41.
6. Zhou YM, Yin ZF, Yang JM, et al. Risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma: a case-control study in China. *World J Gastroenterol* 2008; 14:632-5.
7. Donato F, Gelatti U, Tagger A, et al. Intrahepatic cholangiocarcinoma and hepatitis C and B virus infection, alcohol intake, and hepatolithiasis: a case-control study in Italy. *Cancer Causes Control* 2001; 12:959-64.
8. Yamamoto S, Kubo S, Hai S, et al. Hepatitis C virus infection as a likely etiology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Cancer Sci* 2004; 95:592-5.
9. Lee S, Oh SY, Kim BG, et al. Second-line treatment with a combination of continuous 5-fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin-C (conti-FAM) in gemcitabine-pretreated pancreatic and biliary tract cancer. *Am J Clin Oncol* 2009; 32:348-52.
10. Shaib YH, El-Serag HB, Nooka AK, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma: a hospital based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:1016-21.
11. Grainge MJ, West J, Solaymani-Dodaran M, et al. The antecedents of biliary cancer: a primary care case-control study in the United Kingdom. *Br J Cancer* 2009; 100:178-80.
12. Welzel TM, Graubard BI, Zeuzem S, et al. Metabolic syndrome increases the risk of primary liver cancer in the United States: a study in the SEER-Medicare database. *Hepatology* 2011; 54:463-71.
13. Palmer WC, Patel T. Are common factors involved in the pathogenesis of primary liver cancers? A meta-analysis of risk factors for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatol* 2012; 57:69-76.
14. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
15. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D, et al. Surgical strategy for bile duct cancer: advances and current limitations. *World J Clin Oncol* 2011; 2: 94-107.
16. Nishio H, Nagino M, Nimura Y. Surgical management of hilar cholangiocarcinoma: the Nagoya experience. *HPB* [Oxford] 2005; 7:259-62.
17. Ito F, Agni R, Rettammel RJ, et al. Resection of hilar cholangiocarcinoma: concomitant liver resection decreases hepatic recurrence. *Ann Surg* 2008; 248:273-9.
18. Van Gulik TM, Kloek JJ, Ruys AT, et al. Multidisciplinary management of hilar cholangiocarcinoma (Klatskin tumor): extended resection is associated with improved survival. *Eur J Surg Oncol* 2011; 37:65-71.
19. Cheng QB, Yi B, Wang JH, et al. Resection with total caudate lobectomy confers survival benefit in hilar cholangiocarcinoma of Bismuth type III and IV. *Eur J Surg Oncol* 2012; 38:1197-203.
20. Cho MS, Kim SH, Park SW, et al. Surgical outcomes and predicting factors of curative resection in patients with hilar cholangiocarcinoma: 10-year single-institution experience. *J Gastrointest Surg* 2012; 16:1672-9.
21. Fuks D, Regimbeau JM, Le Treut YP, et al. Incidental gallbladder cancer by the AFC-GBC-2009 Study Group. *World J Surg* 2011; 35:1887-97.
22. Glimelius B, Hoffman K, Sjöden PO, et al. Chemotherapy improves survival and quality of life in advanced pancreatic and biliary cancer. *Ann Oncol* 1996; 7:593-600.
23. Penz M, Kornek GV, Raderer M. Phase II trial of two-weekly gemcitabine in patients with advanced biliary tract cancer. *Ann Oncology* 2001; 12:183-6.
24. Valle JW, Wasan H, Johnson P, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with advanced or metastatic cholangiocarcinomas or other biliary tract tumours: a multicentre randomised phase II study – the UK ABC-01 study. *Br J Cancer* 2009; 101:621-7.
25. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362:1273-81.

Colon e retto

Carmine Pinto e AIRTUM Working Group

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

pinto.carmine@ausl.re.it

COLON E RETTO	
Incidenza	Sono stimate circa 51.000 nuove diagnosi di tumore del colon-retto nel 2018. Sia tra gli uomini (15% di tutti i nuovi tumori) sia tra le donne (13%) si trova al secondo posto, preceduto rispettivamente dalla prostata e dalla mammella.
Mortalità	Nel 2015 sono stati osservati 18.935 decessi per carcinoma del colon-retto (ISTAT), di cui il 53% negli uomini.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni in Italia è pari al 66% per il colon e al 62% per il retto, omogenea tra uomini e donne. Le Regioni meridionali presentano valori inferiori di circa il 5-8% rispetto al Centro-Nord.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta leggermente inferiore rispetto a quella a 5 anni, con valori pari al 64% per il colon e al 58% per il retto, omogenea tra uomini e donne.
Fattori di rischio	Si riconducono a stili di vita e familiarità. Fattori di rischio sono rappresentati da: consumo di carni rosse e di insaccati, farine e zuccheri raffinati, sovrappeso e ridotta attività fisica, fumo ed eccesso di alcool. Fattori di protezione sono rappresentati da: consumo di frutta e verdure, carboidrati non raffinati, vitamina D e calcio e dalla somministrazione di antinfiammatori non steroidei per lungo tempo. Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa. Suscettibilità ereditarie (2-5%) riconducibili a sindromi in cui sono state identificate mutazioni genetiche sono la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e la sindrome di Lynch.
Diagnosi	La diagnosi viene effettuata con pancolonscopia e biopsia per esame istologico. La stadiazione richiede l'esecuzione di TC torace-addome-pelvi. Nei tumori del retto medio-basso è necessaria l'esecuzione di RM pelvica.
Trattamento	Per i tumori localizzati è indicata chirurgia resettiva. Per i tumori del retto medio-basso localmente avanzati la chirurgia deve essere preceduta da chemio-radioterapia long course pre-operatoria o in casi selezionati da radioterapia short course pre-operatoria. Alla chirurgia fa seguito una chemioterapia adiuvante con una combinazione a base di fluoropirimidina e oxaliplatino nello stadio III o solo fluoropirimidina nello II stadio ad alto rischio di ricaduta. Nei tumori metastatici (stadio IV) per la scelta della terapia è richiesta la caratterizzazione molecolare del pezzo operatorio o biopsia al fine di valutare lo stato mutazionale di RAS (KRAS, NRAS) e BRAF. Il trattamento chemioterapico in questo stadio prevede l'impiego in sequenza di più linee di chemioterapia che comprendano una doppietta a base di fluoropirimidina e irinotecano o oxaliplatino in combinazione con un farmaco biologico quale cetuximab/panitumumab (per pazienti con il test per RAS wild type) o bevacizumab o aflibercept (solo in seconda linea). È possibile anche l'impiego di una tripletta con i tre antitumorali in combinazione con bevacizumab. Nelle linee avanzate di terapia è possibile un trattamento con farmaci orali quali la trifluoridina/tipiracil o il regorafenib. Nei pazienti con metastasi epatiche (o polmonari) resecabili o diventate resecabili dopo chemioterapia è indicata la chirurgia.

Fattori di rischio

Circa l'80% dei carcinomi del colon-retto insorge a partire da lesioni precancerose (adenomi con componente displastica via via crescente). Gli stili di vita e la familiarità sono da tempo chiamati in causa quali fattori di aumento del rischio di incidenza di queste lesioni. Tra i primi spiccano fattori dietetici quali il consumo di carni rosse e di

insaccati, farine e zuccheri raffinati, il sovrappeso e la ridotta attività fisica, il fumo e l'eccesso di alcool.¹ Una protezione, oltre al controllo dei citati fattori di rischio, è conferita dal consumo di frutta e verdure, carboidrati non raffinati, vitamina D e calcio e dalla somministrazione di antinfiammatori non steroidei a dosi appropriate per lungo tempo.² Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa.^{3,4} Circa un terzo dei tumori del colon-retto presenta caratteristiche di familiarità ascrivibile a suscettibilità ereditarie:⁵ solo una parte di questo rischio familiare (2-5%) è riconducibile a sindromi in cui sono state identificate mutazioni genetiche associate ad aumento del rischio di carcinoma coloretale.^{6,7} Fra queste le sindromi caratterizzate dall'insorgenza di polipi, quali la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e quelle non poliposiche come la sindrome di Lynch. L'ereditarietà è per lo più su base 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.⁸

Incidenza

Sono stimate oltre 51.000 nuove diagnosi di tumore del colon-retto nel 2018. Secondo i dati AIRTUM, sia tra gli uomini (15% di tutti i nuovi tumori) sia tra le donne (13%) si trova al secondo posto, preceduto rispettivamente dalla prostata e dalla mammella.^{Tabella 6} Nella classifica dei tumori più frequenti per gruppi di età, il carcinoma del colon-retto occupa sempre posizioni elevate, variando nelle diverse età tra il 7% e il 14% negli uomini e tra il 4% e il 16% nelle donne.^{Tabella 7} La diffusione dei fattori di rischio, l'anticipazione diagnostica e l'aumento dell'età media della popolazione sono alla base della progressiva crescita dell'incidenza di questo tumore negli anni passati. Il trend temporale per gli uomini è passato da un andamento stabile fino alla metà degli anni Duemila ad una riduzione nel periodo 2007-2010 (-4,0%/anno), con una successiva stabilizzazione, effetti associati con l'attivazione dei programmi di screening organizzati. Anche nel sesso femminile si osserva una riduzione significativa dell'incidenza (-1%/anno nel periodo 2003-2018).^{Tabella 25, Figure 15A-B} I confronti geografici nazionali mostrano valori omogenei nel Centro-Nord e inferiori nel Sud/Isole, sia nei maschi (Sud/Isole -6% rispetto al Nord) sia nelle femmine (Sud/Isole -6%),^{Tabella 15-16} anch'essi coerenti con la diversa presenza dei fattori precedentemente indicati. Tali differenze sono più contenute rispetto a quanto non lo fossero in passato, effetto di una progressiva omogeneizzazione di tali fattori.

Mortalità

Nel 2015 sono stati osservati 18.935 decessi per carcinoma del colon-retto (ISTAT) (di cui il 53% negli uomini), neoplasia al secondo posto nella mortalità per tumore secondo i dati AIRTUM (11% nei maschi, 12% nelle femmine),^{Tabella 9} e tra il secondo e terzo posto nelle varie età della vita.^{Tabella 10} La mortalità per questa patologia è in calo sia tra i maschi (-0,7%/anno) sia tra le femmine (-0,9%).^{Tabella 17, Figure 15A-B} Si è ridotto il gradiente Nord-Centro-Sud: nel Meridione, rispetto al Nord, si osservano valori inferiori omogenei in entrambi i sessi.^{Tabella 17-18}

Sopravvivenza

Il carcinoma del colon-retto presenta complessivamente una prognosi favorevole rispetto a molti altri tumori solidi. La sopravvivenza a 5 anni in Italia è pari a 66% per il colon e 62% per il retto, senza alcuna differenza di genere.^{Tabella 19} Presenta valori elevati tra i pazienti giovani, passando dal 69% tra 15 e 44 anni al 54% tra gli anziani (75+).^{Tabella 20} Le Regioni meridionali presentano indici di sopravvivenza inferiori di circa il 6-8% rispetto al Centro-Nord nei maschi e del 5-6% nelle femmine.^{Tabella 28}

La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta leggermente inferiore rispetto a quella a 5 anni, con valori pari al 64% per il colon e al 58% per il retto, omogenea tra uomini e donne.

Prevalenza

Sono oltre 471.000 i pazienti con pregressa diagnosi di carcinoma del colon-retto in Italia (52% maschi), al secondo posto tra tutti i tumori e pari al 14% di tutti i pazienti oncologici. Il 17% di questi si trova in verità ad ormai oltre 15 anni dalla diagnosi (e il 15% tra i 10 e i 15 anni), mentre la restante quota è equamente distribuita entro i 2, tra i 2 e i 5 e i 5 e 10 anni (circa 23% per ogni periodo). In considerazione della stabile lieve tendenza al decremento della mortalità osservata da ormai lungo periodo, sono soprattutto l'incidenza (con la sempre maggiore tendenza alla diagnosi precoce e alla diffusione dei programmi di screening di questi ultimi anni) e la sostanziale buona sopravvivenza (tendente al miglioramento) a condizionare i "numeri" delle persone che convivono con questo tipo di diagnosi e la loro distribuzione lungo la storia clinica, con evidenti diverse esigenze assistenziali e di sostegno nel follow-up. La maggior parte di queste persone si concentra nelle età più anziane, con una proporzione, oltre i 75 anni di età, di 2.914 casi ogni 100.000 abitanti, doppia rispetto alla fascia 60-74 anni e di 8-10 volte maggiore di quella 45-59. Notevoli differenze si registrano tra le Regioni del Nord e del Centro Italia (rispettivamente 730/100.000 nel Nord Ovest, 714 nel Nord Est, 671 nel Centro) rispetto al Sud/Isole (413/100.000).⁹

Diagnosi precoce

Il programma di screening del colon-retto è indirizzato a uomini e donne dai 50 ai 69 anni di età ed è costituito da un intervento di prevenzione attiva mediante il test di ricerca di sangue occulto nelle feci (e successiva colonscopia nei casi positivi) con ripetizione regolare ogni 2 anni. Lo screening può consentire il riscontro e la rimozione di precursori (adenomi) prima della trasformazione in carcinoma e la diagnosi di carcinomi in stadio iniziale, con una conseguente riduzione della mortalità sia per riduzione dell'incidenza che per il riscontro di carcinomi in stadi più iniziali, e quindi suscettibili di guarigione dopo terapia. Per quanto riguarda i programmi di screening regionali, nel 2015 erano coperti circa i 3/4 della popolazione italiana. In Italia permangono marcate differenze tra Nord e Sud/Isole.¹⁰

Terapia

La chirurgia è il più comune trattamento per il carcinoma del colon-retto.¹¹ 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.^{12,13} 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.¹⁴ Nei pazienti in stadio II l’impiego della chemioterapia adiuvante a base di 5-fluorouracile/acido folinico rimane controverso e andrebbe limitato ai pazienti ad “alto rischio” (pT4, <12 linfonodi esaminati, occlusione/ perforazione alla diagnosi). Negli studi di fase III disponibili (NSABP-C-08, AVANT, NSABP-C-07) nessun vantaggio è stato ottenuto con l’introduzione dei farmaci biologici (bevacizumab anticorpo monoclonale anti-VEGF, cetuximab anticorpo monoclonale anti-EGFR) in combinazione con la chemioterapia nel trattamento adiuvante. Lo Studio IDEA (che prevedeva l’analisi preplanificata di sei studi clinici di fase III randomizzati) è stato finalizzato a valutare se una durata di chemioterapia adiuvante di tre mesi potesse avere un’efficacia non inferiore rispetto alla durata di sei mesi, finora standard, con l’obiettivo di ridurre la tossicità (neurotossicità) correlata all’oxaliplatino. Lo Studio IDEA non ha dimostrato la non inferiorità dei tre mesi rispetto ai sei mesi di terapia, che quindi rimangono ad oggi la durata standard della chemioterapia adiuvante. Peraltro, un’analisi per sottogruppo è stata suggestiva per una non inferiorità dei tre mesi rispetto ai sei mesi di terapia nel sottogruppo dei tumori a basso rischio di ricaduta.¹⁵

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.^{15,16} L’introduzione nella terapia dei nuovi farmaci biologici anti-angiogenetici (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab) e anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) ha determinato un ulteriore significativo miglioramento dell’efficacia clinica dei trattamenti,¹⁷⁻²⁸ con una sopravvivenza che può superare i 30 mesi. La caratterizzazione molecolare dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico sulla base del test per le mutazioni di KRAS (codoni 12 e 13 dell’esone 2) ha rappresentato un importante progresso in questa patologia, permettendo di escludere dal trattamento con gli anticorpi monoclonali (mAb) anti-EGFR una popolazione resistente. In questo setting di pazienti nello studio CRYSTAL la combinazione FOLFIRI + cetuximab determinava un significativo vantaggio in sopravvivenza confrontata con la sola chemioterapia. Le mutazioni dei codoni 12 e 13 dell’esone 2 di KRAS hanno rappresentato fino all’agosto 2013 l’unico criterio previsto dalle agenzie regolatorie europee e nazionali (EMA, AIFA) per la selezione su base molecolare dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico da sottoporre a trattamento con farmaci anti-EGFR. La popolazione KRAS *wild type* così considerata rappresentava circa il 60% dei carcinomi del colon-retto metastatici. Ulteriori approfondimenti nella caratterizzazione molecolare hanno permesso di individuare altre mutazioni che possono intervenire nella resistenza al trattamento con mAb anti-EGFR, rappresentate dalle mutazioni negli esoni 3 e 4 di KRAS e negli esoni 2, 3 e 4 di NRAS. La determinazione delle mutazioni di RAS (esoni 2, 3 e 4 di KRAS e di NRAS) viene attualmente richiesta per la selezione dei pazienti da sottoporre a terapia con mAb anti-EGFR. I pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico RAS *wild type* rappresentano circa il 40-45% del

totale dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico. È stato inoltre evidenziato che la presenza di mutazioni di BRAF, rilevabili in circa il 9% dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico, ha un significato prognostico negativo e di resistenza alla chemioterapia.²⁴ Nello studio PRIME la popolazione di pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico RAS *wild type* ha presentato un significativo vantaggio in sopravvivenza con l'impiego del panitumumab in combinazione con FOLFOX rispetto alla sola chemioterapia (26 vs 20,2 mesi), mentre nei pazienti RAS "mutati" la combinazione con l'anticorpo anti-EGFR ha dimostrato un effetto detrimentalmente sulla sopravvivenza.²⁵ Allo stesso modo nello studio FIRE-3, che ha confrontato in prima linea la combinazione FOLFIRI + cetuximab verso FOLFIRI + bevacizumab, è stato osservato per i pazienti RAS *wild type* un vantaggio significativo in sopravvivenza per il regime FOLFIRI in combinazione con cetuximab rispetto alla combinazione con bevacizumab (33,1 vs 25,1 mesi).²⁶ Nello studio CALGB/SWOG 80405 che ha confrontato in prima linea i regimi FOLFOX/FOLFIRI + cetuximab vs FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab, in cui lo stato di RAS (KRAS e NRAS) è stato valutato però solo nel 55% di tutti i pazienti, non è stata rilevata una differenza statisticamente significativa in sopravvivenza tra le due combinazioni (32,0 vs 31,2 mesi) anche nell'associazione con il regime FOLFOX che costituiva il 73% dei pazienti in studio (32,5 vs 29 mesi).²⁷

In pazienti con malattia avanzata, non pretrattati e non selezionati per stato molecolare di RAS, un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza libera da malattia è stato dimostrato nello studio TRIBE utilizzando il regime di chemioterapia a tre farmaci FOLFOXIRI (5-fluorouracile, oxaliplatino e irinotecan) + bevacizumab confrontato con la combinazione a due farmaci FOLFIRI + bevacizumab (12,1 vs 9,7 mesi). Il regime FOLFOXIRI + bevacizumab ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza (29,8 vs 25,8 mesi).

Di particolare interesse l'attività del regime di chemioterapia a tre farmaci nei pazienti con mutazione di BRAF.^{28,29}

In pazienti anziani e/o fragili non pretrattati la combinazione fluoropirimidina (capecitabina, 5-fluorouracile) + bevacizumab si è dimostrata efficace e ben tollerabile.^{30,31}

Nello studio randomizzato di fase III CORRECT il regorafenib, un nuovo farmaco orale *multitarget*, ha prodotto un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza confrontato con la migliore terapia di supporto in pazienti in progressione dopo tutte le terapie standard.³² In questo stesso setting di pazienti con malattia in progressione dopo terapie standard anche una nuova fluoropirimidina orale, denominata TAS-102, ha dimostrato nello studio RECURSE un miglioramento della sopravvivenza statisticamente significativo.³³ Un ulteriore progresso è stato ottenuto con l'introduzione della chirurgia delle metastasi epatiche (e polmonari). Nei pazienti con metastasi epatiche reseccabili alla diagnosi o divenute reseccabili dopo chemioterapia di "conversione", la resezione delle metastasi permette una "lunga sopravvivenza" nel 15% dei pazienti operati.³⁴ Il 4-5% dei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico KRAS *wild type* presenta una positività per HER2. In questi pazienti, in progressione dopo più linee di terapia comprendenti anticorpi monoclonali anti-EGFR, un'interessante attività è stata osservata con la combinazione dei farmaci anti-HER2 trastuzumab e lapatinib.³⁵ Studi di immunoterapia hanno evidenziato una promettente attività di anticorpi monoclonali anti-PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) in pazienti

con carcinoma del colon-retto metastatico pretrattati con instabilità dei microsatelliti (MSI - H), che rappresentano circa il 4% di questa popolazione.^{36,37}

Nel carcinoma localmente avanzato del retto medio-basso (localizzato a <12 cm dal margine anale) la chemioterapia con 5-fluorouracile/capecitabina in combinazione con la radioterapia *long course* preoperatoria rappresenta lo standard di trattamento, riducendo in maniera statisticamente significativa l'incidenza di recidive locali.³⁸⁻⁴¹ L'introduzione dell'oxaliplatino in combinazione con la fluoroprimumidina nella chemio-radioterapia preoperatoria non determina un aumento significativo delle risposte patologiche complete e pertanto ad oggi non trova indicazione nella pratica clinica.⁴²⁻⁴⁶ L'impatto reale dell'aggiunta dell'oxaliplatino nel trattamento preoperatorio potrà essere valutato nei prossimi anni dopo un più lungo follow-up.

L'utilizzo della chemioterapia adiuvante nei pazienti con carcinoma del retto-medio basso sottoposti a chemio-radioterapia preoperatoria ha come elementi che contribuiscono alla decisione lo stadio clinico prima del trattamento preoperatorio e lo stadio patologico postchirurgia. La somministrazione di chemioterapia adiuvante nei pazienti con carcinoma del retto-medio basso sottoposti a chemio-radioterapia preoperatoria è stata prevista in tutti i più recenti trials di fase III randomizzati citati in precedenza (41-45). Recenti studi su ampie popolazioni hanno evidenziato un vantaggio in sopravvivenza associato all'impiego della chemioterapia adiuvante anche per i pazienti che hanno ottenuto una risposta patologica completa dopo chemio-radioterapia pre-operatoria.⁴⁷

In pazienti selezionati per estensione loco-regionale o per malattia metastatica (M1) sincrona con lesioni epatiche/polmonari reseccabili può trovare indicazione la radioterapia *short course* preoperatoria integrata nel programma terapeutico.^{48,49}

BIBLIOGRAFIA

1. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* 2010; 138:2029-43.
2. Marshall JR. Prevention of colorectal cancer: diet, chemoprevention and lifestyle. *Gastroenterol Clin North Am* 2008; 37:73-82.
3. Freeman HJ. Colorectal cancer risk in Crohn disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14:1810-1.
4. Møllemljaer L, Olsen JH, Frisch M, et al. Cancer in ulcerative colitis. *Int J Cancer* 1995; 60:330-3.
5. Czene K, Lichtenstein P, Hemminki K. Environmental and heritable causes of cancer among 9.6 million individuals in the Swedish Family-Cancer Database. *Int J Cancer* 2002; 99:260-6.
6. Ponz De Leon M, Benatti P, Rossi G, et al. Epidemiology of tumors of the colon and rectum. Ed. Ufficio Attività Grafiche, Modena 2006.
7. Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138:2044-58.
8. Butterworth AS, Higgins JP, Pharoah P. Relative and absolute risk of colorectal cancer for individuals with a family history: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2006; 42:216-27.
9. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 [6 Suppl. 1]:1-144.
10. Osservatorio Nazionale Screening, <http://www.osservatorionazionale screening.it/content/i-numeri-degli-screening>
11. AIOM, Linea Guida, Carcinoma del colon-retto, 2015, www.aiom.it
12. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2343-51.
13. Schmoll HJ, Tabernero J, Maroun JA, et al. Capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) versus bolus 5-fluorouracil/leucovorin (5-FU/LV) as adjuvant therapy for stage III colon cancer: Survival follow-up of study N016968 (XELOXA). *ASCO GI* 2012, Abstract 388.
14. 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.
15. 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.
16. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018; 378:1177-1188.
 17. 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.
 18. 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; 26:2013-9.
 19. Van Cutsem E, Köhne CH, Láng I, et al. Cetuximab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: updated analysis of overall survival according to tumor KRAS and BRAF mutation status. *J Clin Oncol* 2011; 29:2011-9.
 20. 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.
 21. Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III study of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOLX-4) compared with FOLFOLX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28:4697-705.
 22. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30:2499-506.
 23. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomized, double-blind, multicenter, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16:499-508.
 24. Sorich MJ, Wiese MD2, Rowland A, et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Oncol* 2015; 26 (1):13-21. doi: 10.1093/annonc/mdl378. Epub 2014 Aug 12.
 25. Douillard J, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOLX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369:1023-34.
 26. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 10:165-75.
 27. Lenz HJ, Niedzwiecki D, Innocenti F, et al. FOLFIRI or mFOLFOLX4, combined with BV or CET, are 1st-line treatments for MCRC. The optimal antibody combination is unknown. *Proc ESMO* 2014, Abstr 5010.
 28. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOLXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:1609-18.
 29. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOLXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015; 16:1306-15.
 30. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14:1077-85.
 31. Pinto C, Antonuzzo L, Porcu L, et al. Efficacy and safety of bevacizumab combined with fluoropyrimidine monotherapy for unfit or older patients with metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer* 2016. pii: S1533-0028(16)30153-0. doi: 10.1016/j.clcc.2016.08.006.
 32. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previous treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicenter, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303-12.
 33. Mayer RJ, Van Cutsem EV, Falcone F, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:1909-19.
 34. 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.
 35. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERA-CLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:238-46.
 36. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372:2509-20.
 37. Overman MJ, Lonardou S, Leone F, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair deficient/microsatellite instability high metastatic colorectal cancer: Update from CheckMate 142. *Proc ASCO GI* 2017, Abstr 519.
 38. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal Cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1731-40.
 39. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: Results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24:4620-5.
 40. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:1114-23.
 41. Hoffeinz R, Wenz FK, Post S, et al. Chemoradiotherapy with apicitabine versus 5-fluorouracil for locally advanced rectal cancer: a randomised, multicenter, non-inferiority, phase III trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:579-88.

42. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S, et al. Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-ProDIGe 2. *J Clin Oncol* 2010; 28:1638-44.
43. 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.
44. O'Connell MJ, Colangelo LH, Beart RW, et al. Multimodality treatment of rectal cancer: surgical end points from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Trial R-04. *J Clin Oncol* 2014; 32:1927-34.
45. Rodel C, Liersch T, Becker H, et al. Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:679-87.
46. Schmoll HJ, Haustermans K, Price TJ, et al. Preoperative and postoperative chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin versus capecitabine alone in locally advanced rectal cancer: first results of the PETACC-6 randomised phase III trial. *J Clin Oncol* 2013; 32:Abstr 3531.
47. Polanco PM, Mokdad AA, Zhu H, Choti MA, et al. Association of Adjuvant Chemotherapy With Overall Survival in Patients With Rectal Cancer and Pathologic Complete Response Following Neoadjuvant Chemotherapy and Resection. *JAMA Oncol.* 2018 Apr 19. doi: 10.1001/jama-oncol.2018.0231
48. Van Gjin W, Marijnen CAM, Ntgetaged ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicenter, randomized controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12:575-82.
49. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer. Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol* 2012; 30:3827-33.

Esofago

Vanna Chiarion Sileni e AIRTUM Working Group

SSD Oncologia del Melanoma Istituto Oncologico Veneto IOV- IRCCS di Padova - vanna.chiarion@iov.veneto.it

ESOFAGO	
Incidenza	Nel 2018 sono stimati in Italia 2.100 nuovi casi: 1.500 nei maschi, 500 nelle femmine (rispettivamente 1 e 0,2% di tutte le neoplasie), con una incidenza di 7,5 casi per 100.000 al Nord e 2 al Centro-Sud.
Mortalità	Nel 2014 sono stati 1.825 i decessi per tumore dell'esofago (1.359 uomini e 906 donne) in Italia (dati ISTAT).
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 13%, con livelli leggermente inferiori al Sud (11%) rispetto al Centro- Nord (14%).
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta leggermente inferiore (11%) rispetto a quella a 5 anni.
Fattori di rischio	Fumo e alcool per la forma squamosa. GERD e sovrappeso seguiti da fumo e alcool per l'adenocarcinoma.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti.
Trattamento	Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linea Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it

Fattori di rischio

I tumori maligni dell'esofago si presentano con istotipi diversi: il *carcinoma a cellule squamose* (SCC) e l'*adenocarcinoma* (AD) rappresentano oltre il 95%, il rimanente 5% è costituito da *carcinomi a piccole cellule*, *verrucosi*, *mucoepidermoidi*, *adenoidocistici*, *carcinosarcomi*, *sarcomi* (leiomiiosarcomi, fibrosarcomi e GIST), *melanomi*, *lin-*

fomi e NET. Da oltre un decennio il rapporto fra SCC e ADK ha iniziato a invertirsi con velocità maggiore nel Nord Europa e in Nord America; in Italia si è arrivati ora alla parità tra le due forme.

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

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

La predisposizione familiare al SCC è stata osservata in presenza di polimorfismo del gene ALDH2 (aldeide deidrogenasi 2) con incremento dell'effetto cancerogeno dei metaboliti alcolici,⁵ e nella tilosi (NEPPK), disordine genetico segregante con modalità autosomica dominante (gene TOC).⁶ Nel processo cancerogenetico del SCC giocano un ruolo determinante anche mutazioni di geni coinvolti nella replicazione cellulare (TP53), così come l'amplificazione del gene della ciclina D1, l'inattivazione trascrizionale del gene FHIT e l'alterazione del gene DLC-1 (*deleted in lung and oesophageal cancer*).⁷ Anche la sindrome di Bloom e la sindrome di Fanconi, autosomiche recessive, caratterizzate da instabilità cromosomica e da sviluppo di neoplasie linfematopoietiche, si associano ad aumentata incidenza di SCC esofageo dopo i 20 anni.⁸

Adenocarcinoma (AD): i carcinomi a differenziazione ghiandolare dell'esofago (AD) insorgono prevalentemente nel terzo inferiore e nella giunzione esofago-gastrica (EGJ), su aree di metaplasia intestinale della mucosa (esofago di Barrett).

L'esofago di Barrett rappresenta la principale condizione precancerosa dell'AD esofageo⁸ e l'insorgenza di adenocarcinoma è stimata in 6,3 casi ogni 1000 pazienti/anno di follow-up. La principale causa della metaplasia intestinale è il reflusso gastroesofageo, per l'azione lesiva dell'acido cloridrico, degli acidi biliari e degli enzimi pancreatici (più pericoloso il reflusso duodenale). La presenza di reflusso biliare severo, sintomatico e di lunga durata, e la lunghezza del Barrett sono correlati ad un aumento del rischio di AD esofageo da 7 a 40 volte. Anche il fumo di sigaretta è fattore di rischio. La presenza di obesità con alto Body Mass Index aumenta il rischio fino a 3 volte rispetto a un BMI nei limiti di norma e l'obesità addominale è fattore specifico e indipendente.⁹ L'infezione da *Helicobacter pylori* ha un moderato effetto protettivo.¹⁰

La predisposizione genetica per AD ed esofago di Barrett è supportata da evidenze epidemiologiche, con insorgenza più frequente e più precoce nella popolazione maschile di razza bianca. La presenza di *cluster* familiari di AD esofageo orienta per fattori genetici, oltre che per condivisione di dieta e stili di vita familiari. Una variante del gene della glutathione transferasi (GSTP1), responsabile della detossificazione di vari carcinogeni, è stata associata ad aumentato rischio sia di esofago di Barrett (in età gio-

vane negli affetti) sia di AD. Altre alterazioni geniche riportate in associazione ad un aumentato rischio sono mutazioni di TP53, CDKN2A, inattivazione trascrizionale di FHIT, perdita di eterozigosi in APC, varianti del gene MHC nella regione codificante per FOXP1.¹¹

Incidenza

I casi di tumore dell'esofago attesi nel 2018 sono circa 2.000, 1.500 tra gli uomini e 500 tra le donne (1% e 0,3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).^{Tabella 5} Il rischio di sviluppare un tumore dell'esofago è pari a 1 caso su 190 negli uomini e 1 su 764 nelle donne: in entrambi i sessi il rischio aumenta all'aumentare dell'età.^{Tabella 4}

Il trend di incidenza appare in diminuzione sia tra gli uomini (-2,1% per anno) sia tra le donne (-2,2% per anno); negli uomini sono in calo solo le forme squamose (-3,7%), mentre nelle donne diminuiscono, non significativamente, solo le forme di adenocarcinoma (-1,9%).^{Tabella 25, Figure 13 A-B}

L'incidenza del tumore dell'esofago continua a presentare tassi lievemente più alti nelle Regioni del Nord, sia negli uomini sia nelle donne (6,9 e 1,8 casi per 100.000 abitanti, rispettivamente), rispetto alle Regioni del Centro-Sud (3,6 e 0,8 per 100.000, rispettivamente).^{Tabelle 15-16}

Mortalità

Nel 2015 in Italia sono stati 1.834 i decessi per tumore dell'esofago (1.351 uomini e 483 donne), pari all'1% dei decessi per tumore.^{Tabella 8} Il rischio di morire è pari ad 1 caso su 211 negli uomini e 1 su 918 nelle donne.^{Tabella 11}

Il trend di mortalità appare in calo statisticamente significativo, sia tra gli uomini sia tra le donne (-1,9%/anno in entrambi i sessi).^{Tabella 25, Figure 13 A-B} I tassi sono lievemente più alti nelle Regioni del Nord, sia negli uomini sia nelle donne rispetto alle Regioni del Centro-Sud.^{Tabelle 17-18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori dell'esofago in Italia è pari al 13%.^{Figura 6}

Considerando congiuntamente uomini e donne, la probabilità di sopravvivere altri 5 anni, essendo vissuti il primo anno dopo la diagnosi, è pari al 29%, mentre la probabilità di sopravvivere altri 5 anni, essendo vissuti già 5 anni dopo la diagnosi, è pari al 76%.¹² Si evidenziano livelli leggermente inferiori al Sud: Centro-Nord Italia (14%), Sud (11%).^{Tabella 28} La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta leggermente inferiore (11%) rispetto a quella a 5 anni.

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di tumore dell'esofago sono 7.700, per oltre due terzi di sesso maschile. Il tasso di prevalenza per 100.000 abitanti è un po' più alto al Nord rispetto alle Regioni del Centro-Sud.¹³ Appena il 38% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (28/100.000).¹³

Diagnosi precoce

Non ci sono evidenze a supporto di efficacia dello screening endoscopico nel ridur-

re la mortalità per neoplasia esofagea a causa di bassa incidenza, bassa accettabilità e costi elevati che si sommerebbero ai disagi di una diagnosi di Barrett asintomatico o paucisintomatico. In presenza di Barrett con displasia di alto grado (HGD è assimilata al carcinoma iniziale) vi è indicazione alla mucosectomia endoscopica (EMR) che somma all'efficacia terapeutica, quando l'eradicazione è completa, i vantaggi diagnostici nel valutare accuratamente il grado di infiltrazione e i margini. L'ablazione con radiofrequenze (RF) o con crioterapia ha uguale efficacia terapeutica solo quando vi è certezza di interessamento esclusivo della mucosa.¹⁴⁻¹⁶

Trattamento

La diagnosi è istologica su biopsia endoscopica; la citologia non è adeguata. L'esofago può essere sede di metastasi di altre neoplasie (polmone, mammella, tiroide, melanoma e linfomi). L'endoscopia deve fornire la distanza dello sfintere esofageo superiore e inferiore dall'arcata dentaria in cm, e la distanza di inizio e termine della neoplasia.¹⁷ L'ecoendoscopia (EUS) è il metodo più sensibile per definire il livello di infiltrazione e la presenza di adenopatie peritumorali, ma è operatore-dipendente;¹⁸ va riservata ai pazienti candidati alla chirurgia o a mucosectomia dopo l'esecuzione della TC. La TC convenzionale,¹⁹ torace e addome, è adeguata per rilevare le metastasi a distanza. L'endoscopia in presenza di lesioni sovracarenali deve comprendere la panendoscopia delle vie aree superiori, la valutazione della motilità delle corde vocali e della situazione broncopolmonare, indispensabili per la valutazione chirurgica.^{20,21} L'ecografia, l'esame più sensibile per la valutazione delle stazioni linfonodali laterocervicali sopraclaveari, è indicata nella stadiazione delle lesioni sovracarenali. Le lesioni della EGJ vanno classificate secondo Siewert. Analisi della funzionalità midollare, renale, epatica, cardiaca, polmonare, profilo proteico e valutazione dietetica in caso di calo ponderale maggiore del 10% sono indispensabili nella pianificazione del piano terapeutico.^{22,23}

Il piano di trattamento deve considerare comorbidità (scala di Charlson), sede, tipo istologicorisposta, tossicità attesa, preferenze del paziente e deve risultare da una valutazione multidisciplinare. In presenza di *early cancer* >3 cm e/o con infiltrazione sottomucosa i trattamenti endoscopici (EMR, RF, terapia fotodinamica) sono inadeguati ed è indicata la chirurgia. L'esofagectomia radicale per via laparo- e toracotomica destra (Ivor Lewis) con linfadenectomia mediastinica e addominale (almeno 15 linfonodi esaminati, vantaggio in OS a 3 anni se >20) è la modalità curativa nei pazienti con neoplasia esofagea completamente resecabile non metastatica, in condizioni cliniche adeguate (fit) (cT1-2N0M0).²⁴ La linfadenectomia anche cervicale (3 campi) ha una maggiore morbidità.²⁵ Non vi sono differenze nel risultato perioperatorio e nella prognosi fra esofagectomia in toracotomia o laparoscopia videoassistita.²⁶ L'estensione toracica della resezione nelle forme che interessano la giunzione non è definita, ma non si considera radicale se il margine esofageo non è almeno di 1 cm.²⁷

L'analgia peridurale postoperatoria riduce sensibilmente le complicanze respiratorie e il leakage anastomotico, riducendo la mortalità perioperatoria.²⁸ L'esofagectomia palliativa è un'opzione rara da considerare solo in caso di sanguinamento e/o perforazione con impossibilità a trattamento chemioradioterapico (CRT). Nei pazienti con neoplasia localmente avanzata, ma resecabile e non metastatica (>cT2 e/o N positivo, comprese le metastasi linfonodali al tripode celiaco), la CRT preoperatoria e, per

l'AD, sia la CT perioperatoria che la CRT aumentano la percentuale di resezioni radicali e la sopravvivenza globale a 3 e 5 anni rispetto alla sola chirurgia.^{29,30} Il vantaggio della CRT nell'AD va bilanciato con maggiore morbidità rispetto alla sola CT. Nessuna metodologia di ristadiatione è affidabile quanto la chirurgia nel definire la risposta al trattamento preoperatorio²⁹ e l'intervallo suggerito fra questo e la chirurgia è di 6-8 settimane.³² La CRT definitiva è riservata ai pazienti con localizzazione all'esofago cervicale (entro 5 cm dallo sfintere esofageo superiore) e ai pazienti con SCC in risposta clinica completa con rischio chirurgico elevato (>5% mortalità perioperatoria).³³

Negli AD con metastasi linfonodali un incremento della sopravvivenza rispetto alla chirurgia è ottenibile anche con CRT adiuvante con 4 cicli di fluoro-folati: la tolleranza è significativamente peggiore rispetto alla preoperatoria e solo il 60% dei pazienti è in grado di completare il trattamento senza modifiche.³⁴

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

Nei pazienti non operabili o non resecabili l'obiettivo del trattamento è eliminare la disfagia e i sintomi correlati alla neoplasia il più a lungo possibile. La CRT anche in questi pazienti offre una palliazione migliore con un raddoppio della mediana di sopravvivenza (MS 13 mesi) rispetto alla sola CT (8 mesi) o RT (7 mesi) o agli stent esofagei (7 mesi).³ La chemioterapia standard consiste in cisplatino e fluorouracile per 4 cicli sia per l'SCC che per l'AD;²⁸ la combinazione di carboplatino e paclitaxel settimanale e radioterapia preoperatoria è meglio tollerata³⁶ e aumenta la sopravvivenza riducendo sia le recidive locali che a distanza rispetto alla sola chirurgia. Nell'adenocarcinoma, se si sceglie la CT perioperatoria, sono preferibili le combinazioni di platino e fluoropirimidine con 3 cicli prima dell'intervento e 3 dopo.³⁷ La CRT preoperatoria pur più tossica della sola CT preoperatoria^{38,39} nell'insieme non è più tossica dell'intera CT perioperatoria.

Nei pazienti con AD metastatico con HER-2 (15-30%) iperespresso in immunoistochimica (3+) o 2+ con conferma di amplificazione alla FISH, vi è un prolungamento di sopravvivenza a 16 mesi associando il trastuzumab a cisplatino/fluoropirimidine.⁴⁰

Nella malattia metastatica rimangono efficaci le combinazioni con derivati del platino associati a fluorouracile o a taxani e la chemioterapia di seconda linea prolunga la OS rispetto alla BSC.⁴¹

Negli adenocarcinomi in progressione dopo una prima linea di terapia il ramucirumab prolunga la sopravvivenza mediana rispetto al placebo da 3,8 a 5,2 mesi, e associato al paclitaxel rispetto al solo paclitaxel da 7,36 a 9,83 mesi.⁴²⁻⁴³

I migliori risultati nel prolungare la sopravvivenza a lungo termine si stanno ottenendo con gli inibitori dell'immunocheckpoint, con dati più consistenti e consolidati per gli adenocarcinomi. Il nivolumab nello studio Atraction-02 ha portato la OS a 2 anni al 26,6% rispetto al 10% del placebo.⁴⁴ Il pembrolizumab ha dimostrato, nello studio Keynote 012⁴⁵ e Keynote 059⁴⁶, una durata di risposta di 16,3 mesi nei pazienti PD-L1 positivi vs 8,4 mesi nei negativi e un 57% di risposta nei pazienti con instabilità microsatellitare (MSI-H). L'FDA ha registrato il pembrolizumab per la seconda linea metastatica e il nivolumab è registrato in Giappone per i pazienti chemiorefrattari, entrambi si stanno testando nella prima linea metastatica in confronto alla chemioterapia.

In entrambi gli istotipi, in presenza di recidiva loco-regionale isolata non irradiata-

ta o al di fuori del campo del precedente trattamento, una CRT con campo limitato alla sede della recidiva può consentire un efficace controllo della malattia, anche con la stessa chemioterapia utilizzata in preoperatoria nel caso di precedente risposta al trattamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, et al. Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis* 1998; 19:1383-7.
3. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research (Eds). Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer: A global perspective. Second Expert Report AICR: Washington DC, 2007.
4. He D, Zhang DK, Lam KY, et al. Prevalence of HPV infection in esophageal squamous cell carcinoma in Chinese patients and its relationship to the p53 gene mutation. *Int J Cancer* 1997; 72:959-64.
5. Cui R, Kamatani J, Takahashi A, et al. Functional variants in ADH1B and ALDH2 coupled with alcohol and smoking synergistically enhance esophageal cancer risk. *Gastroenterology* 2009; 137:1768-75.
6. Kelsell DP, Risk JM, Leigh IM, et al. Close mapping of the focal non-epidermolytic palmoplantar keratoderma (PPK) locus associated with oesophageal cancer (TOC). *Hum Mol Genet* 1996; 5:857-60.
7. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND (Eds). World Health Organization Classification of Tumours of the Digestive System, Fourth Edition, IARC PRESS, Lyon 2010.
8. Kruipers EJ. Barrett Esophagus and life expectancy: implications for screening? *Gastroenterol* 2011; 7:689-91.
9. Corley DA, Kubo A, Zhao W. Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:352-8.
10. Graham DY. The changing epidemiology of GERD: geography and helicobacter pylori. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:1462-70.
11. The esophageal adenocarcinoma Genetics Consortium & The Wellcome Trust Case control Consortium: Common variant at the MHC locus and chromosome 16q24.1 predispose to Barrett's esophagus. *Nature Genetics* 2012; 44:1131-8.
12. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2017; 41 (2): Suppl. 1.
13. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
14. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009; 360 (22):2277-88.
15. Shaheen NJ, Peery AF, Overholt BF, et al. Biopsy depth after radiofrequency ablation of dysplastic Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2010; 72 (3):490-6.
16. Chennat J, Konda VJ, Ross AS, et al. Complete Barrett's eradication endoscopic mucosal resection: an effective treatment modality for high-grade dysplasia and intramucosal carcinoma - an American single-center experience. *Am J Gastroenterol* 2009;104 (11):2684-92.
17. Palmes D, Bruwer M, Bader FG, et al. Diagnostic evaluation, surgical technique, and perioperative management after esophagectomy: consensus statement of the German Advanced Surgical Treatment Study Group. *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396 (6):857-66.
18. Choi J, Kim SG, Kim JS, et al. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc* 2010; 24 (6):1380-6.
19. Thureau K, Palmes D, Franzius C, et al. Impact of PETCT on primary staging and response control on multimodal treatment of esophageal cancer. *World J Surg* 2011; 35 (3):608-16.
20. Riedel M, Hauck RW, Stein HJ, et al. Preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by esophageal cancer: a prospective study. *Chest* 1998; 113 (3):687-95.
21. Ott K, Bader FG, Lordick F, et al. Surgical factors influence the outcome after Ivor-Lewis esophagectomy with intrathoracic anastomosis for adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a consecutive series of 240 patients at an experienced center. *Ann Surg Oncol* 2009;16 (4):1017-25.
22. Leuenberger M, Kurmann S, Stanga Z. Nutritional screening tools in daily clinical practice: the focus on cancer. *Support Care Cancer* 2010;18 Suppl. 2:S17-27.
23. Bozzetti F, Mariani L, Lo Vullo S, et al. The nutritional risk in oncology: a study of 1,453 cancer outpatients. *Support Care Cancer* 2012; 20 (8):1919-28.
24. Stiles BM, Naser A, Mirza Fa, et al. Worldwide Esophageal Cancer Collaboration Guidelines for lymphadenectomy predict survival following neoadjuvant therapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 42:659-64.
25. Rizk NP, Ishwaran H, Rice TW, et al. Optimum lymphadenectomy for esophageal cancer. *Ann Surg* 2010; 251 (1):46-50.

26. Sgourakis G, Gockel I, Radtke A, et al. Minimally invasive versus open esophagectomy: meta-analysis of outcomes. *Dig Dis Sci* 2010; 55 (11):3031-40.
27. Omloo JM, Lagarde SM, Hulscher JB, et al. Extended transthoracic resection compared with limited transhiatal resection for adenocarcinoma of the mid/distal esophagus: five-year survival of a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2007; 246 (6):992-1000; discussion 00-1.
28. Michelet P, Roch A, D'Journo XB, et al. Effect of thoracic epidural analgesia on gastric blood flow after esophagectomy. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007; 51 (5):587-94.
29. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008; 26 (7):1086-92.
30. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27 (6):851-6.
31. Schneider PM, Metzger R, Schaefer H, et al. Response evaluation by endoscopy, rebiopsy, and endoscopic ultrasound does not accurately predict histopathologic regression after neoadjuvant chemoradiation for esophageal cancer. *Ann Surg* 2008; 248 (6):902-8.
32. Urschel JD, Vasan H, Blewett CJ. A meta-analysis of randomized controlled trials that compared neoadjuvant chemotherapy and surgery to surgery alone for resectable esophageal cancer. *Am J Surg* 2002; 183 (3):274-9.
33. Ott K, Lordick F, Molls M, et al. Limited resection and free jejunal graft interposition for squamous cell carcinoma of the cervical esophagus. *Br J Surg* 2009; 96 (3):258-66.
34. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345 (10):725-30.
35. Sgourakis G, Gockel I, Karaliotas C, et al. Survival after chemotherapy and/or radiotherapy versus self-expanding metal stent insertion in the setting of inoperable esophageal cancer: a case-control study. *BMC Cancer* 2012; 12:70.
36. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (22):2074-84.
37. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355 (1):11-20.
38. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) with epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (8):1996-2004.
39. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24 (31):4991-7.
40. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376 (9742):687-97.
41. Janovitz T, Thuss-Patience P, Marshall A, et al. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and esophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patients-level data. *Br J Cancer*. 2016; 114: 381-387
42. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383:31-9.
43. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1224-35.
44. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al.: Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2461-2471
45. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al: Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016
46. Bang Y-J, Muro K, Fuchs CS, et al.: KEYNOTE-059 cohort 2: safety and efficacy of pembrolizumab (pembro) plus 5-fluorouracil (5-FU) and cisplatin for first-line (1L) treatment of advanced gastric cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:4012

Fegato

Carmine Pinto e AIRTUM Working Group

Oncologia Medica, Arcispedale S. Maria Nuova - IRCCS di Reggio Emilia - pinto.carmine@ausl.re.it

FEGATO	
Incidenza	Sono 12.800 i nuovi casi attesi nel 2018, il 3% di tutti i nuovi casi di tumore, con un rapporto di circa 2:1 tra maschi e femmine.
Mortalità	Nel 2015 in Italia si sono verificati 9.675 decessi per tumore del fegato (dati ISTAT).
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del fegato in Italia è pari al 20%, omogenea tra uomini e donne e tra aree geografiche.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è pari al 10%.
Fattori di rischio	Oltre il 70% dei casi di tumori primitivi del fegato è riconducibile a fattori di rischio noti, quali l'infezione da virus dell'epatite C (HCV) e da virus dell'epatite B (HBV). Nelle aree del Nord Italia circa un terzo dei tumori del fegato è peraltro attribuibile all'abuso di bevande alcoliche. Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati da: aflatossine (in particolare Asia orientale e Africa sub-sahariana) assunte con l'alimentazione, emocromatosi, deficit di α -1-antitripsina, obesità (specie se complicata da presenza di diabete) e steato-epatite non alcolica. Anche il fumo di tabacco è stato riconosciuto tra i fattori di rischio.
Diagnosi	Imaging con ecografia, TC o RM; biopsia con esame istologico (non necessaria in caso di diagnosi inequivocabile alle immagini strumentali); dosaggio dell'alfa-fetoproteina nel sangue.
Trattamento	La definizione del trattamento è correlata all'estensione (in particolare locale) di malattia e allo stato di funzionalità epatica. Terapia chirurgica dalla resezione epatica fino al trapianto di fegato; trattamento locale ablativo con differente modalità o di chemioembolizzazione attraverso catetere arterioso (TACE); nelle forme più avanzate, non candidate a trattamento locale, terapia sistemica con l'inibitore multitarget sorafenib.

Fattori di rischio

Oltre il 70% dei casi di tumori primitivi del fegato è riconducibile a fattori di rischio noti, *in primis* collegati alla prevalenza dell'infezione da virus dell'epatite C (HCV) che disegna con notevole precisione anche le differenze territoriali di incidenza in ambito nazionale, con un gradiente Sud-Nord atipico rispetto alla maggior parte delle neoplasie.^{1,2} Anche l'infezione da virus dell'epatite B (HBV) è correlata all'insorgenza della malattia: in ambito nazionale il suo ruolo è prevedibilmente destinato a calare in conseguenza delle campagne di vaccinazione nei nati dal 1978 in poi.

Nelle aree del Nord Italia circa un terzo dei tumori del fegato è peraltro attribuibile all'abuso di bevande alcoliche. Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati (specie in Asia orientale e nell'Africa sub-sahariana) dalle aflatossine assunte con l'alimentazione, specialmente in caso di coinfezione da HBV,³ dall'emocromatosi, dal deficit di α -1-antitripsina, dall'obesità (specie se complicata da presenza di diabete) e dalla steatoepatite non alcolica, anche in assenza di infezione virale.⁴ Anche il tabacco è stato recentemente riconosciuto tra i fattori di rischio.⁵

Incidenza

Sono 12.800 i nuovi casi attesi in Italia nel 2018, il 3% di tutti i nuovi casi di tumore, con un rapporto di circa 2:1 tra maschi e femmine. L'andamento nel tempo dell'incidenza del carcinoma epatocellulare appare in riduzione significativa sia tra gli uomini (-1,1%/anno), sia tra le donne (-1,7%/anno), al netto dell'effetto causato dall'invecchiamento progressivo della popolazione.^{Tabella 25, Figure 18A-B}

Come premesso e contrariamente alla maggior parte delle neoplasie, questo tumore presenta un'insorgenza leggermente superiore al Sud, che, rispetto al Nord, ha valori superiori del 24% tra le femmine. Il Centro si caratterizza per un'incidenza più bassa rispetto al Nord (-33% negli uomini e -25% tra le donne).^{Tabella 15-16}

Mortalità

Nel 2015 in Italia si sono verificati 9.675 decessi per tumore del fegato (ISTAT).^{Tabella 8} Secondo i dati AIRTUM, il tumore del fegato rientra tra le prime 5 cause di morte per tumore solo nei maschi (7%),^{Tabella 9} tra i quali risulta al terzo posto (8%) nella fascia di età 50-69 anni.^{Tabella 10} La mortalità è in calo (-1,1% nei maschi e -1,7% nelle femmine).^{Tabella 25, Figure 18A-B} In controtendenza rispetto al gradiente Nord-Sud di molte neoplasie, e analogamente all'incidenza, anche la mortalità per epatocarcinoma risulta più elevata al Sud (+23% nel Sud rispetto al Nord tra le donne).^{Tabelle 17-18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del fegato in Italia è pari al 20%, omogenea tra uomini e donne.^{Tabelle 19-20} Come in altre neoplasie a prognosi severa, non si osservano significative differenze in ambito nazionale.^{Tabella 28} La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è pari al 10%.

Prevalenza

In Italia risiedono 33.000 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. Anche per questi tumori, caratterizzati da una prognosi generalmente sfavorevole, la maggior parte delle persone si trova temporalmente in prossimità della diagnosi (il 45% entro i 2 anni, il 76% entro i 5 anni). Tra gli ultrasessantacinquenni la proporzione di persone con tumore è del 25% superiore ai 60-74enni (147/100.000 vs 106) e oltre il quintuplo rispetto ai 45-59enni. Si osserva, come in altre neoplasie, un gradiente di distribuzione fra le diverse aree del Paese: 49 e 45/100.000 sono le proporzioni osservate rispettivamente nel Nord Ovest e nel Nord Est, 29 al Centro e 37 al Sud.⁶

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 dei 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.⁷

La Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Classification ha correlato gli stadi di malattia con la modalità di trattamento.⁸ 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 multichinasi, che nello studio di fase III SHARP confrontato con placebo ha determinato un aumento statisticamente significativo della sopravvivenza globale.⁹

I risultati favorevoli dello Studio SHARP sono stati confermati in uno studio anche su popolazione asiatica (ASIA-PACIFIC Trial). Nello studio di fase III REFLECT il lenvatinib, un farmaco multi-tirosinchinasi inibitore, è stato confrontato con il sorafenib, mostrando uguale efficacia in termini di sopravvivenza, ma con un differente profilo di tossicità¹⁰. Il brivanib, un inibitore multitarget delle tirosinchinasi, confrontato in uno studio di fase III con il sorafenib in pazienti con malattia in stadio avanzato, non ha evidenziato alcun vantaggio in sopravvivenza.¹¹ Nessun vantaggio in sopravvivenza è stato riscontrato anche nel confronto del brivanib verso placebo in pazienti pretrattati o con scarsa tolleranza al sorafenib.¹² Nello studio di fase III RESORCE, in pazienti pretrattati con sorafenib, il regorafenib confrontato con placebo ha mostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza¹³. In questo setting di pazienti già sottoposti a terapia con sorafenib, nello studio di fase III CELESTIAL, il cabozantinib, un altro farmaco multi-tirosinchinasi inibitore, ha ottenuto un vantaggio significativo in sopravvivenza confrontato con il placebo¹⁴. Nello studio REACH-2, in pazienti pretrattati con valore di alfa-FP ≥ 400 ng/ml, il ramucirumab, un anticorpo monoclonale anti-VEGFR2, confrontato con il placebo ha permesso un vantaggio significativo in sopravvivenza¹⁵.

Il tivantinib, un selettivo inibitore di c-Met, confrontato con placebo in uno studio di fase III in pazienti già sottoposti ad una precedente terapia sistemica confrontato con il placebo non ha raggiunto vantaggi in sopravvivenza¹⁶. Nei due studi di fase III SARAH e SIRveNIB, che confrontavano la Selective Internal Radiotherapy (SIRT) con microsfele caricate con 90 ittrio iniettate attraverso l'arteria epatica verso il sorafenib, la SIRT non ha mostrato vantaggio in termini sia di sopravvivenza globale che di sopravvivenza libera da progressione, presentando una migliore tollerabilità e valutazione di qualità di vita.^{17,18}

Promettenti risultati dell'immunoterapia sono stati osservati con anticorpi monoclonali anti-PD-1, quali il nivolumab ed il pembrolizumab, nella malattia avanzata in pazienti che non tolleravano o in progressione dopo sorafenib.^{19,20} La chemioterapia sistemica nell'epatocarcinoma presenta scarsa efficacia e attualmente non trova un sostanziale impiego in questa patologia neoplastica. Tra gli antitumorali la doxorubicina rappresenta il farmaco maggiormente attivo. La combinazione di sorafenib con la doxorubicina non ha dimostrato vantaggio in sopravvivenza rispetto al solo sora-

fenib con incremento della tossicità.²¹ Un 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.²²

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. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 [6 Suppl. 1]:1-144.
7. 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.
8. Llovet JM, Brù C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Sem Liv Dis* 1999; 19:329-38.
9. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. SHARP Investigators Study Group. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008; 359:378-90.
10. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. Ikeda K, Piscaglia F, Baron A, Park Lancet. 2018;391:1163-1173.
11. Johnson PJ, Qin S, Park JW, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase II BRISK-FL study. *J Clin Oncol* 2013; 31:3517-24.
12. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol* 2013; 31:3509-16.
13. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389:56-66.
14. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: Results from the randomized phase III CELESTIAL trial. *Proc ASCO GI2018*, Abstr 207
15. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, et al: REACH-2: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study of ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) and elevated alpha-fetoprotein (AFP) following first-line sorafenib. *J Clin Oncol* 2018; 36, Suppl, Abstr 4003
16. Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol.* 2018; Apr 3. pii: S1470-2045(18)30146-3
17. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18:1624-1636
18. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients With Hepatocellular Carcinoma. *J Clin Oncol* 2018; CO2017760892. 2018 Mar 02
19. Melero I, Sangro B, Cheung Yau, T, et al. Nivolumab dose escalation and expansion in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): The CheckMate 040 study. *Proc ASCO GI* 2017, Abstr 226
20. Zhu AX, Finn RS, Cattan S, et al. KEYNOTE-224: Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib. *Proc ASCO GI* 2018, Abstr 209
21. Abou-Alfa GK, Niedzwieski D, Knox JJ, et al. Phase III randomized study of sorafenib plus doxorubicin versus sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): CALGB 80802 (Alliance). *J Clin Oncol* 2016; 34 Suppl., Abstr 4003.
22. Qin S, Bai Y, Lim HY, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. *J Clin Oncol.* 2013;31:3501-3508.

Mammella

Stefania Gori e AIRTUM Working Group

UOC Oncologia Medica, IRCCS Ospedale "Sacro Cuore – Don Calabria" Negrar (VR) - stefania.gori@sacrocuore.it

MAMMELLA	
Incidenza	Si stima che nel 2018 verranno diagnosticati in Italia circa 52.800 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile (dati AIRTUM).
Mortalità	Anche per il 2015 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 12.274 decessi (dati ISTAT).
Sopravvivenza a 5 anni	Risulta in Italia essere pari all'87%.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è pari all'80%.
Fattori di rischio	Le donne sopra i 50 anni d'età hanno un maggior rischio di sviluppare un tumore mammario. Sono stati identificati altri fattori di rischio legati a fattori riproduttivi (menarca precoce e una menopausa tardiva; nulliparità, una prima gravidanza a termine dopo i 30 anni, il mancato allattamento al seno), fattori ormonali (terapia ormonale sostitutiva assunta durante la menopausa), fattori dietetici e metabolici (elevato consumo di alcool e di grassi animali e basso consumo di fibre vegetali), pregressa radioterapia (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d'età) e precedenti displasie o neoplasie mammarie. Inoltre, il 5%-7% dei tumori mammari risulta essere legato a fattori ereditari, 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni, BRCA 1 e/o BRCA 2.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

Il rischio di ammalare di carcinoma della mammella aumenta con l'aumentare dell'età, con una probabilità di sviluppo di cancro al seno del 2,4% fino a 49 anni (1 donna su 42), del 5,5% tra 50 e 69 anni (1 donna su 18) e del 4,7% tra 70 e 84 (1 donna su 21). Questa associazione con l'età potrebbe essere legata al continuo e progressivo stimolo proliferativo endocrino che subisce l'epitelio mammario nel corso degli anni, unito al progressivo danneggiamento del DNA e all'accumularsi di alterazioni epigenetiche con alterazione dell'equilibrio di espressione tra oncogeni e geni soppressori.

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

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

- **Fattori ormonali:** incremento del rischio nelle donne che assumono terapia ormonale sostitutiva durante la menopausa, specie se basata su estroprogestinici sintetici ad attività androgenica; aumentato rischio nelle donne che assumono contraccettivi orali.
- **Fattori dietetici e metabolici:** l'elevato consumo di alcool e di grassi animali e il basso consumo di fibre vegetali sembrerebbero essere associati ad aumentato rischio di carcinoma mammario. Stanno inoltre assumendo importanza la dieta e quei comportamenti che conducono all'insorgenza di obesità in postmenopausa e sindrome metabolica. L'obesità è un fattore di rischio riconosciuto, probabilmente legato all'eccesso di tessuto adiposo che in postmenopausa rappresenta la principale fonte di sintesi di estrogeni circolanti, con conseguente eccessivo stimolo ormonale sulla ghiandola mammaria. La sindrome metabolica, caratterizzata dalla presenza di almeno di tre dei seguenti fattori: obesità addominale, alterato metabolismo glicidico (diabete o prediabete), elevati livelli dei lipidi (colesterolo e/o trigliceridi) e ipertensione arteriosa, aumenta il rischio di malattie cardiovascolari ma anche di carcinoma mammario. Si suppone che nei soggetti con sindrome metabolica esista una resistenza all'insulina a cui l'organismo reagisce aumentando i livelli di insulina. L'insulina agisce sul recettore di membrana del fattore di crescita insulino-simile 1 (IGF-1R), attivando le vie del segnale intracellulare fondamentali per la crescita neoplastica. La sindrome metabolica poggia su una predisposizione genetica, ma al suo sviluppo contribuiscono in maniera chiara stili di vita basati su scarsa attività fisica e diete ipercaloriche, ricche di grassi e carboidrati semplici. Ne consegue che agendo su questi fattori di rischio modificabili attraverso una regolare attività fisica quotidiana abbinata a una dieta equilibrata (tipo mediterranea), si potrebbe ridurre il rischio di sviluppo di carcinoma mammario¹ migliorando l'assetto metabolico e ormonale della donna.
- **Pregressa radioterapia** (a livello toracico e specialmente se prima dei 30 anni d'età).
- **Precedenti displasie o neoplasie mammarie.**
- **Familiarità ed ereditarietà:** anche se la maggior parte di carcinomi mammari sono forme sporadiche, il 5%-7% risulta essere legato a fattori ereditari, 1/4 dei quali determinati dalla mutazione di due geni, BRCA 1 e/o BRCA 2. Nelle donne portatrici di mutazioni del gene BRCA 1 il rischio di ammalarsi nel corso della vita di carcinoma mammario è pari al 65% e nelle donne con mutazioni del gene BRCA 2 pari al 40%.²

Incidenza

Si stima che nel 2018 verranno diagnosticati in Italia circa 52.800 nuovi casi di carcinomi della mammella femminile. Non considerando i carcinomi cutanei, il carcinoma mammario è la neoplasia più diagnosticata nelle donne, in cui circa un tumore maligno ogni tre (29%) è un tumore mammario.^{Tabelle 5-6} Considerando le frequenze nelle varie fasce d'età, i tumori della mammella rappresentano il tumore più frequentemente diagnosticato tra le donne sia nella fascia d'età 0-49 anni (41%), sia nella classe d'età 50-69 anni (35%), sia in quella più anziana +70 anni (22%).^{Tabella 7}

Il trend di incidenza del tumore della mammella in Italia appare in leggero aumen-

to (+0,3% per anno) mentre continua a calare, in maniera significativa, la mortalità (-0,8% per anno). Analizzando le fasce di età più giovani, si osserva che nella fascia di età 35-44 l'incidenza appare stabile, ma qui la mortalità cala (-0,9% per anno). L'ampliamento della popolazione target dello screening mammografico in alcune regioni (tra cui Emilia-Romagna e Piemonte) rende ragione dell'aumento significativo dell'incidenza nella classe di età 45-49, dove peraltro la mortalità si abbassa dell'1,0%. Nella fascia di età oggetto di screening sul territorio nazionale (50-69 anni), l'incidenza e la mortalità sono stabili. Nelle ultrasettantenni si osserva una stabilità dell'incidenza e una riduzione della mortalità (-0,6%/anno). ^{Tabella 25, Figura 24F}

La malattia presenta un'ampia variabilità geografica, con tassi più alti, fino a 10 volte, nei Paesi economicamente più avanzati. L'incidenza del carcinoma mammario ha presentato una flessione in molte aree del mondo intorno al Duemila. La significativa riduzione di incidenza osservata negli USA nel 2003 nelle donne con età ≥ 50 anni, e prevalentemente per i tumori ormonoresponsivi, è stata messa in relazione alla riduzione di prescrizioni di terapia ormonale sostitutiva in menopausa³ dopo la pubblicazione dei risultati dello studio WHI⁴ (che avevano evidenziato un'aumentata incidenza di tumori invasivi mammari e di malattie cardiovascolari con l'uso di una terapia ormonale contenente 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,⁵ che nella seconda metà degli anni '90 hanno interessato ampie aree del Paese. Le differenze tra macro-aree osservate nel periodo 2010-2014, ^{Tabelle 15-16} che confermano una maggiore incidenza al Nord (162,9 casi/100.000 donne) rispetto al Centro (141,5 casi/100.000 donne) e al Sud-Isole (127,1 casi/100.000 donne), esprimono la somma dei diversi fattori in gioco, dalla diversa diffusione dello screening mammografico alle disomogeneità nella presenza dei fattori di rischio precedentemente indicati.

Mortalità

Anche per il 2015 il carcinoma mammario ha rappresentato la prima causa di morte per tumore nelle donne, con 12.274 decessi (fonte ISTAT). È la prima causa di morte nelle diverse età della vita, rappresentando il 29% delle cause di morte oncologica prima dei 50 anni, il 21% tra i 50 e i 69 anni e il 14% dopo i 70 anni. ^{Tabella 10} Si osserva una continua tendenza alla diminuzione della mortalità per carcinoma mammario (-0,8%/anno), attribuibile alla maggiore diffusione dei programmi di diagnosi precoce e quindi all'anticipazione diagnostica e anche ai progressi terapeutici. ^{Tabella 25, Figura 24 F} Le differenze di mortalità osservate tra le diverse macro-aree italiane ^{Tabelle 17-18} sono abbastanza limitate, con un tasso standard di 35,9 casi ogni 100.000 al Nord, 30,9 casi al Centro e 33,5 casi al Sud-Isole.

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore della mammella in Italia è pari all'87%. Non presenta eterogeneità elevata tra fasce di età: la sopravvivenza a 5 anni è pari al 91% nelle donne giovani (15-44 anni), 92% tra le donne in età 45-54 anni, 91% tra le donne in età 55-64, 89% tra le donne in età 65-74 anni, leggermente inferiore,

79%, tra le donne anziane (75+).^{Tabelle 19-20} Si evidenziano livelli leggermente inferiori nel Meridione: Nord Italia (87-88%), Centro (87%) e Sud (85%).^{Tabella 28} La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi è pari all'80%.

Prevalenza

Complessivamente in Italia vivono 800.000 donne che hanno avuto una diagnosi di carcinoma mammario, pari al 43% di tutte le donne che convivono con una pregressa diagnosi di tumore e pari al 24% di tutti i casi prevalenti (uomini e donne). Tra queste donne, la diagnosi è stata formulata da meno di 2 anni nel 15% dei casi, tra 2 e 5 anni nel 20%, tra 5 e 10 anni nel 26%, oltre i 10 anni nel 40%. La proporzione di questa casistica è maggiore nelle donne con età oltre i 75 anni (5.455 persone ogni 100.000 abitanti, il 17% in più della classe 60-74 e oltre il doppio rispetto alle 45-59enni) e nel Nord Italia (2.495/100.000 nel Nord-Ovest, 2.332/100.000 nel Nord-Est, 1.749/100.000 nel Centro e 1.356/100.000 nel Sud-Isole).⁶

Diagnosi precoce

Nelle donne senza segni e/o sintomi di tumore mammario, una diagnosi precoce di carcinoma mammario in uno stadio iniziale di malattia, quando il trattamento può essere più efficace e molto elevata la possibilità di ottenere guarigioni, può essere ottenuta con una Rx-mammografia. Numerosi studi hanno dimostrato come lo screening mammografico possa ridurre la mortalità da carcinoma mammario e aumentare le opzioni terapeutiche. La diffusione su larga scala in Italia dalla seconda metà degli anni '90 dei programmi di screening mammografico con aumento del numero di diagnosi di forme in stadio iniziale ha contribuito, unitamente ai progressi terapeutici e alla diffusione della terapia sistemica adiuvante,⁷ alla costante riduzione della mortalità per carcinoma mammario⁸ rilevata in Italia dalla fine degli anni '80^{Tabella 19, Figura 7} e degli interventi di mastectomia,⁹ con una modesta e del tutto accettabile quota di *overdiagnosis*.^{10,11} I più recenti dati relativi ai programmi di screening regionali (dati 2012), rivolti alla popolazione femminile in età 50-69 anni, indicano che il 73% di donne riceve effettivamente la lettera d'invito.¹²

Nei programmi di screening, la mammografia con cadenza biennale è indicata in tutte le donne dai 50 ai 69 anni d'età. Nelle donne ad alto rischio per importante storia familiare di carcinoma mammario o per la presenza di mutazione di BRCA 1 e/o BRCA 2, i controlli mammografici dovrebbero essere iniziati all'età di 25 anni o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane, nonostante la bassa sensibilità della mammografia in questa popolazione. La risonanza magnetica mammaria annuale è raccomandata, in aggiunta alla mammografia annuale, per le pazienti con mutazione di BRCA 1 e/o BRCA 2.

Terapia

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

Carcinoma mammario *in situ*

Il trattamento del carcinoma duttale *in situ* è la chirurgia: chirurgia conservativa seguita da radioterapia sulla mammella residua oppure mastectomia *skin sparing* o

nipple sparing. La biopsia del linfonodo sentinella può trovare indicazione quando vi sono multipli *cluster* di microcalcificazioni e qualora sia indicata la mastectomia. L'uso del tamoxifene dopo i trattamenti locali può rappresentare un'opzione per le pazienti con recettori ormonali positivi, valutando il bilancio tra benefici attesi (riduzione di incidenza di forme *in situ* e invasive) e potenziali rischi di effetti collaterali.

Carcinoma mammario infiltrante operabile: trattamento loco-regionale e terapia sistemica adiuvante

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

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

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

L'**ormonoterapia adiuvante** è indicata in tutte le pazienti con tumori con recettori ormonali positivi (ER $\geq 1\%$ e/o PgR $\neq 1\%$).

Il tamoxifene (20 mg/os/die) è considerato il trattamento standard per le donne in premenopausa per una durata di 5 anni totali. L'aggiunta dell'analogo LH-RH per 5 anni al tamoxifene per 5 anni deve essere presa in considerazione nelle donne in premenopausa pretrattate con chemioterapia adiuvante e può essere presa in considerazione nelle donne non pretrattate con chemioterapia, ma le evidenze di beneficio sono in tal caso meno solide, unite a un rischio aumentato di vampate di calore, disordini dell'umore, osteoporosi e fratture.^{13,14} Continuare il tamoxifene dopo i 5 anni può essere preso in considerazione in situazioni specifiche (ATLAS,¹⁵ aTTom¹⁶).

Nelle donne in postmenopausa gli inibitori dell'aromatasi sono considerati i farmaci di prima scelta¹⁷ come monoterapia per 5 anni oppure in sequenza, dopo 2-3 anni di tamoxifene, per 5 anni complessivi di terapia ormonale. Nelle donne in postmenopausa che hanno completato 5 anni di tamoxifene adiuvante, continuare la terapia

ormonale con altri 5 anni di letrozolo determina un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia, nelle donne con linfonodi ascellari sia negativi sia positivi alla diagnosi^{18,19} e un vantaggio in riduzione del rischio di morte nelle donne con linfonodi ascellari positivi. Il trattamento con 5 anni di letrozolo dopo 5 anni di tamoxifene adiuvante è risultato vantaggioso sia nelle donne in postmenopausa sia nelle donne in premenopausa alla diagnosi.²⁰

La **chemioterapia adiuvante** è indicata in tutte le donne con bassi livelli di recettori ormonali (ER <10%) ed età inferiore a 70 anni. Nelle donne più anziane va associata sempre una valutazione attenta delle comorbidità prima di definire il trattamento. Nelle donne i cui tumori esprimono recettori ormonali, l'effetto della chemioterapia è ridotto ed essa va somministrata dopo un'attenta valutazione dei fattori di rischio e degli altri parametri biologici. La polichemioterapia è superiore alla monochemioterapia. In generale i regimi sequenziali antracicline taxani (con una durata totale di 18-24 settimane) sono i trattamenti di scelta anche se, vista l'ampia disponibilità di diversi regimi chemioterapici, la terapia può essere relativamente personalizzata. La chemioterapia dose-dense ha evidenziato vantaggi in DFS e OS nei tumori con linfonodi positivi e dovrebbe essere presa in considerazione nella pianificazione terapeutica della singola paziente, valutando il rapporto tossicità/benefici.²¹

Nelle pazienti con tumore HER2-positivo (3+ all'immunoistochimica o FISH amplificato), la chemioterapia è indicata indipendentemente dai recettori ormonali. Inoltre è indicata, in aggiunta alla chemioterapia e all'eventuale terapia ormonale, la terapia con l'anticorpo monoclonale trastuzumab per un anno, in considerazione dell'aumento significativo della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale.²² È preferibile che il trastuzumab sia iniziato in contemporanea all'inizio del taxano.

Il pertuzumab in combinazione con trastuzumab e chemioterapia è stato approvato dalla CHMP di EMA il 26 aprile 2018 per il trattamento delle donne con carcinoma mammario HER2-positivo in fase iniziale ad alto rischio di ripresa²³. Al momento della stesura di questo capitolo il pertuzumab è in Italia in fascia Cnn per questa indicazione.

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

- nella strategia terapeutica delle forme localmente avanzate inoperabili e del carcinoma infiammatorio (cui seguirà, ove possibile, la chirurgia e/o la radioterapia);
- nei tumori operabili (stadio I-II-IIIa), ma candidati a mastectomia, al fine di aumentare le possibilità di chirurgia conservativa nei casi in cui non risulti effettuabile alla diagnosi;

In generale qualsiasi regime chemioterapico che si sia dimostrato efficace in terapia adiuvante è anche utilizzabile come chemioterapia primaria. Le pazienti HER2-positive devono ricevere il trastuzumab in terapia neoadiuvante associato alla chemioterapia e la durata del trastuzumab è complessivamente di 52 settimane (tra pre- e post-terapia locale).

Il pertuzumab in combinazione con trastuzumab e chemioterapia è stato approvato dalla CHMP di EMA il 26 aprile 2018 per il trattamento delle donne con carcinoma mammario HER2-positivo localmente avanzato, infiammatorio, o in fase iniziale ad

alto rischio. Al momento della stesura di questo capitolo il pertuzumab è in Italia in fascia Cnn per questa indicazione.

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

Trattamento della malattia metastatica

Grazie ai progressi diagnostico/terapeutici, alla disponibilità di nuovi farmaci anti-tumorali e migliori terapie di supporto, alla migliore integrazione delle terapie sistemiche con le terapie locali, la sopravvivenza mediana globale nella malattia metastatica è pari a 43-50 mesi nelle forme HER2-positiv^{24,24} e a 30-45 mesi nelle forme HER2-negative con recettori ormonali positiv²⁴⁻²⁶. La scelta del trattamento sistemico richiede un'attenta valutazione dei parametri biologici e delle caratteristiche del tumore, oltre che della situazione psico-fisica della donna:

L'ormonoterapia trova indicazione nei tumori con recettori ormonali positivi, in presenza di una malattia indolente: tamoxifene+LHRH in premenopausa; inibitori dell'aromatasi o fulvestrant in postmenopausa. In postmenopausa, altra opzione terapeutica in prima linea può essere rappresentata, in considerazione del raddoppiamento della sopravvivenza libera da progressione ottenibile nelle pazienti con ripresa tardiva di malattia, dall'associazione di un antiaromatase ad un inibitore delle ciclina CD4/6 (palbocicib²⁷; ribocicib²⁸, farmaco in classe C non negoziata-Cnn al momento della stesura di questo capitolo). L'associazione di everolimus ad exemestane può essere una opzione dopo progressione di malattia durante o dopo una terapia con antiaromatase non steroidei (anastrozolo o letrozolo), in considerazione del vantaggio in sopravvivenza libera da progressione dimostrato²⁶.

La chemioterapia trova indicazione nel caso di malattia con recettori ormonali negativi così come nel caso di malattia aggressiva: cioè con breve intervallo libero da malattia, oppure in presenza di crisi viscerale (ad esempio: linfangite polmonare diffusa), oppure con metastasi viscerali multiple o compromissione funzionale d'organo. Trova inoltre indicazione in pazienti con tumore mammario a recettori ormonali positivi che non rispondano più alla terapia ormonale. In generale la monochimioterapia è il trattamento di scelta. I regimi di combinazione sono da preferire in presenza di malattia aggressiva qualora sia necessaria una rapida riduzione della massa tumorale. La scelta del tipo di chemioterapia si basa anche sul precedente trattamento ricevuto in neoadiuvante/adiuvante.

Le pazienti con malattia metastatica HER2-positiva ricevono una terapia anti-HER2 associata a chemioterapia oppure, se in postmenopausa e in assenza di indicazioni alla chemioterapia, una terapia anti-HER2 (trastuzumab o lapatinib) associata ad ormonoterapia (anastrozolo o letrozolo):^{29,30} il trattamento va continuato sino a progressione di malattia. Alla progressione, il mantenimento del blocco di HER2 è al momento la strategia migliore.

Nelle pazienti metastatiche, la combinazione di due anticorpi monoclonali (trastuzumab e pertuzumab) associata a docetaxel e somministrata come prima linea di terapia permette di ottenere sopravvivenze libere da progressione e globali significativamente più lunghe rispetto al solo trastuzumab e docetaxel (come evidenziato nel-

lo studio CLEOPATRA²⁵, nel quale tuttavia il 90% delle pazienti arruolate non aveva ricevuto trastuzumab in adiuvante, mentre il 10% che lo aveva ricevuto come terapia adiuvante doveva avere avuto una ripresa di malattia dopo 12 o più mesi dal termine del trastuzumab). Nei casi di controindicazione alla somministrazione di docetaxel come chemioterapico, può essere utilizzato il paclitaxel in associazione a pertuzumab e trastuzumab³¹.

Nelle pazienti con malattia HER2-positiva in ripresa durante trastuzumab adiuvante o entro 6 mesi dal termine del trastuzumab adiuvante, è indicato un trattamento con T-DM1, che ha evidenziato nello studio EMILIA²⁹ un vantaggio statisticamente significativo in sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale rispetto a lapatinib e capecitabina.

Nelle pazienti con metastasi ossee è indicato un trattamento con bifosfonati o con denosumab³³; nei casi di ipercalcemia neoplastica sono indicati i bifosfonati.

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

BIBLIOGRAFIA

- Petracci E, Decarli A, Schairer C, et al. Risk factor modification and projections of absolute breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2011; 103:1037-48.
- Melchor L, Benitez J. The complex genetic landscape of familial breast cancer. *Hum Genet* 2013; 132:845-63.
- Ravdin PM, Cronin KA, Howlader N, et al. The decrease in breast cancer incidence in 2003 in United States. *N Engl J Med* 2007; 356:1670-4.
- Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
- Crocetti E, Buzzoni C, Falcini F, et al. Disentangling the roles of mammographic screening and HRT in recent breast cancer trends in Italy by analyses based on calendar time and time since screening activation. *Breast J* 2010; 16:350-5.
- AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
- Berry DA, Cronin KA, Plevritis S, et al. Effect of screening and adjuvant therapy on mortality from breast cancer. *N Engl J Med* 2005; 353:1784-92.
- Puliti D, Miccinesi G, Collina N, et al. Effectiveness of service screening: a case-control study to assess breast cancer mortality reduction. *Br J Cancer* 2008; 99:423-7.
- 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, Coviello E, Miccinesi G, et al. Evaluation of service mammography screening impact in Italy. The contribution of hazard analysis. *Eur J Cancer* 2008; 44:858-65.
- Puliti D, Duffy SW, Miccinesi G, et al. EUROSCREEN Working Group. Overdiagnosis in mammographic screening for breast cancer in Europe: a literature review. *J Med Screen* 2012; 19 Suppl. 1:42-56.
- Osservatorio Nazionale Screening: <http://www.osservatorionazionale screening.it/content/i-numeri-degli-screening>
- Francis PA, Regan MM, Fleming GF, et al. Adjuvant ovarian suppression in premenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:436-46.
- Bonotto M, Gerratana L, Poletto E, et al. Measures of outcome in metastatic breast cancer: insights from a real-world scenario. *Oncologist* 2014; 19:608-15.
- Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2015; 372:724-34.
- Piccart M, Hortobagyi GN, Campone M, et al. Everolimus plus exemestane for hormone-receptor-positive, human epidermal growth factor receptor-2-negative advanced breast cancer: overall survival results from BOLERO-2. *Ann Oncol* 2014; 25:2357-62.
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole in advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2016; 375 (20):1925-36.
- G.N. Hortobagyi, S.M. Stemmer, H.A. Burris, et al. Ribociclib as First-Line Therapy for HR-Positive, Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016; 375:1738-1748.
- Kaufman B, Mackey JR, Clemens MR, et al. Trastu-

- zumab plus anastrozole versus anastrozole alone for the treatment of postmenopausal women with human epidermal growth factor 2-positive, hormone receptor-positive metastatic breast cancer: results from the randomized phase III TAnDEM study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5529-37.
20. Tevaarwerk AJ, Wang M, Zhao F, et al. Phase III comparison of tamoxifen versus tamoxifen plus ovarian function suppression in premenopausal women with node-negative, hormone receptor-positive breast cancer (E-3193, INT-0142): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol* 2014; 32:3948-58.
 21. Davis C, Pan H, Godwin J, et al. Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. *Lancet* 2013; 381:805-16.
 22. Gray RG, Rea DW, Handley K, et al. aTTom: long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years in 6,953 women with early breast cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 [Suppl. 15]: Abstr 5.
 23. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2015; 386:1341-52.
 24. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Randomized trial of letrozole following tamoxifen as extended adjuvant therapy in receptor-positive breast cancer: updated findings from NCIC CTG MA:17. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1262-71.
 25. Goss PE, Ingle JN, Pater JL, et al. Late extended adjuvant treatment with letrozole improves outcome in women with early-stage breast cancer who complete 5 years of tamoxifene. *J Clin Oncol* 2008; 26:1948-55.
 26. Goss PE, Ingle JN, Martino S, et al. Impact of premenopausal status at breast cancer diagnosis in women entered on the placebo-controlled NCIC CTG MA17 trial of extended adjuvant letrozole. *Ann Oncol* 2013; 24:355-61.
 27. Del Mastro L, De Placido S, Bruzzi P, et al. Fluorouracil and dose-dense chemotherapy in adjuvant treatment of patients with early-stage breast cancer: an open-label, 2x2 factorial, randomised phase 3 trial. *Lancet* 2015; 385:1863-72.
 28. Yin W, Jang Y, Shen Z, et al. Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2 positive early breast cancer patients: a meta analysis of published randomized controlled trials. *PLoS One* 2011; 6:e21030.
 29. von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, et al: Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:122-131.
 30. Johnston S, Pippin J jr, Pivrot X, et al. Lapatinib combined with letrozole versus letrozole and placebo as first-line therapy for postmenopausal hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5538-46.
 31. Dang C, Iyengar N, Dako F, et al. Phase II study of paclitaxel given once per week along with trastuzumab and pertuzumab in patients with human epidermal growth factor receptor 2-positive metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33:442-7.
 32. Verma S, Miles D, Gianni L, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012; 367:1783-91.
 33. Stopeck AT, Lipton A, Body JJ, et al. Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *J Clin Oncol* 2010; 28:5132-9.

Melanoma

Paolo A. Ascierto e AIRTUM Working Group

SC Oncologia Medica Melanoma Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative, Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale di Napoli - paolo.ascierto@gmail.com; p.ascierto@istitutotumori.na.it

MELANOMA			
Incidenza	Nel 2018 in Italia sono attesi circa 13.700 nuovi casi di melanoma della cute, 7.200 tra gli uomini e 6.500 tra le donne (4% di tutti i tumori in entrambi i sessi). Il melanoma rappresenta il 9% dei tumori giovanili negli uomini (seconda neoplasia più frequente); nelle donne rappresenta il 7% dei tumori giovanili (terza neoplasia più frequente).		
Mortalità	Nel 2015 sono stati 1.943 i decessi per melanoma cutaneo (1.136 uomini e 807 donne) in Italia pari all'1% dei decessi per tumore in entrambi i sessi, con una frequenza leggermente più elevata nelle fasce giovani della popolazione, sia maschile (4%) che femminile (3%).		
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni dei melanomi cutanei in Italia è pari all'87%. Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dal 93,55% registrato nei pazienti giovani (15-44 anni) al 73% dei pazienti anziani (75+).		
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni è pari all'86%.		
Fattori di rischio	<i>Fattori genetici:</i> Storia familiare di melanoma Anamnesi personale per melanoma e carcinomi cutanei Presenza mutazione ereditaria del gene CDKN2A	<i>Fattori fenotipici:</i> Fototipo cutaneo chiaro Elevato numero totale di nevi e presenza di nevi atipici Nevo melanocitico congenito largo (>20 cm)	<i>Fattori ambientali:</i> Esposizione a raggi UV (eritemi solari ripetuti soprattutto nel corso dell'età infantile) Esposizione a lampade abbronzanti in età <30 anni)
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare		
Trattamento	Linee Guida AIOM nel sito www.aiom.it		

Fattori di rischio

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

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

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

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

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

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

Da ricordare anche alcuni fattori di rischio professionali, come i prodotti chimici usati in agricoltura¹² associati a sviluppo di melanoma acrale che si sommano ai rischi di esposizione ad UV degli agricoltori. L'alterazione dello strato di ozono atmosferico ha concorso negli ultimi anni ad un aumento di irradiazione UV e in prospettiva è pronosticabile un ruolo maggiore di questo fenomeno in relazione ai gas dannosi rilasciati in atmosfera.¹³

Un rischio storicamente rilevante è stato identificato nelle esposizioni solari a scopo terapeutico, particolarmente nei bambini, che costituiva nei primi decenni del '900 una procedura diffusa nei confronti di diverse patologie (tubercolosi, acne, rachitismo). Al contrario, alcune vaccinazioni (antitubercolare, antivaaiolosa) così come alcune malattie infettive contratte in giovane età hanno mostrato un ruolo protettivo nei confronti del melanoma.¹⁴ L'alimentazione potrebbe rivelarsi utile al fine della prevenzione del melanoma. Infatti, molti agenti anti-ossidanti in fase di sperimentazione per la prevenzione del melanoma sono derivati alimentari: i licopeni, composto che si trova principalmente nei pomodori, i sulforafani, una piccola molecola isolata dai fiori di broccoli, e gli estratti del tè verde.¹⁵ Interessanti sono i dati relativi alla correlazione tra il consumo di caffè e la riduzione del rischio di melanoma,¹⁶ come pure, al contrario, tra un eccessivo consumo di agrumi¹⁷ e il consumo di vino bianco¹⁸ con l'aumentato rischio di contrarre un melanoma.

Il melanoma cutaneo presenta quattro varianti istopatologiche, legate in parte a diversi determinanti fenotipici e ambientali: il melanoma insorgente su lentigo maligna,

tipico dell'età più anziana, localizzato generalmente al volto e al collo, con prognosi generalmente favorevole; l'istotipo a diffusione superficiale, con una progressiva estensione radiale e variazioni di forma e colore, l'istotipo acro-lentiginoso, tipico delle etnie a cute fortemente pigmentata e insorgente sul palmo delle mani e pianta dei piedi e l'istotipo nodulare, che costituisce il 10-15% di tutti i melanomi cutanei, caratterizzato da crescita verticale, comportamento aggressivo e prognosi peggiore.¹⁹

Incidenza

Nel 2018 in Italia sono attesi circa 13.700 nuovi casi di melanoma della cute, 7.200 tra gli uomini e 6.500 tra le donne (4% di tutti i tumori in entrambi i sessi).^{Tabella 5-6} Per quanto riguarda le fasce di età, il melanoma rappresenta il 9% dei tumori giovanili negli uomini (seconda neoplasia più frequente), il 3% e il 2% nelle fasce di età 50-69 e 70+. Nelle donne rappresenta il 7% dei tumori giovanili (terza neoplasia più frequente), il 3% e il 2% nelle fasce di età 50-69 e 70+.^{Tabella 7} Il rischio di sviluppare un melanoma cutaneo è elevato sia negli uomini (1 su 58) sia nelle donne (1 su 77): negli uomini il rischio è più basso nei giovani mentre nelle donne il rischio si mantiene costante in tutte e tre le fasce di età.^{Tabella 4}

Il trend di incidenza appare in aumento, statisticamente significativo, sia negli uomini (+3,4% per anno) sia nelle donne (+2,0% per anno).^{Tabella 25, Figure 22 A-B}

L'incidenza mostra tassi più elevati nel Centro-Nord sia negli uomini sia nelle donne: nelle Regioni del Sud l'incidenza è molto più bassa (-45% negli uomini e -42% nelle donne).^{Tabella 15-16}

Mortalità

Nel 2015 in Italia sono stati 1.943 i decessi per melanoma cutaneo (1.136 uomini e 807 donne).^{Tabella 8} pari all'1% dei decessi per tumore in entrambi i sessi, con una frequenza leggermente più elevata nelle fasce giovani della popolazione sia maschile (4%) sia femminile (3%).

Il rischio di morire è pari a 1 caso su 281 negli uomini e 1 su 534 nelle donne.^{Tabella 11} Il trend di mortalità del melanoma cutaneo appare in aumento stabile in entrambi i sessi.^{Tabella 25, Figure 22 A-B} Come per l'incidenza, la mortalità mostra tassi più elevati nel Centro-Nord sia negli uomini sia nelle donne: nelle Regioni del Sud l'incidenza è molto più bassa (-26% negli uomini e -9% nelle donne).^{Tabella 17-18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni per i melanomi cutanei in Italia è pari all'86,78%.^{Figura 6} Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dal 93,55% registrata nei pazienti giovani (15-44 anni) al 73% dei pazienti anziani (75+).^{Tabella 20}

La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno, è pari all'89,6% negli uomini e al 91,4% nelle donne, mentre la probabilità di sopravvivere essendo sopravvissuti al 5° anno dalla diagnosi sale al 99% e al 97,7% rispettivamente per gli uomini e le donne.²⁰

La sopravvivenza a 5 anni mostra differenze geografiche in entrambi i sessi, e i valori sono mediamente più elevati nelle Regioni del Centro-Nord rispetto al Sud Italia.^{Tabella 28}

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di melanoma cutaneo sono 155.000 (73.000 uomini e 82.000 donne). La prevalenza completa mostra valori più elevati al Centro-Nord rispetto alle Regioni del Sud Italia.²¹

Oltre il 63% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (20/100.000).²¹

Diagnosi precoce

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

La sensibilità della diagnosi clinica, ad occhi esperti, è in media pari al 70%. La regola A B C D E conserva la sua validità per l'autodiagnosi (A = asimmetria della lesione; B = irregolarità dei bordi; C = variabilità del colore; D = diametro di 5 o più millimetri; E = evoluzione della lesione nel giro di settimane o mesi).^{22,23} L'impiego della microscopia ad epiluminescenza/dermatoscopia in mani esperte può portare a un incremento della sensibilità pari al 90% e una specificità dell'80%, ma richiede personale adeguatamente addestrato. La microscopia confocale, secondo recenti studi, migliora ulteriormente l'accuratezza diagnostica. La diagnosi clinica di melanoma è generalmente difficoltosa ed è condizionata direttamente dall'esperienza del clinico con variabile sensibilità oscillante tra il 50 e l'85%.²⁴

Terapia

La chirurgia è sicuramente il trattamento di elezione per il melanoma negli stadi iniziali di malattia. Nel caso di melanomi sottili (stadio IA), alla biopsia escissionale della lesione primitiva segue un intervento di radicalizzazione mediante ampliamento del piano cicatriziale. Nei casi di melanoma primitivo con uno spessore maggiore di 0,8 mm, oppure in presenza di ulcerazione anche se con spessore inferiore a 0,8 mm (pT1b), contestualmente all'ampliamento del piano cicatriziale si effettua la biopsia del linfonodo sentinella.²⁵ Il valore di 0,8 mm, nella nuova classificazione AJCC recentemente pubblicata, va a sostituire quello di 1 mm (come valore soglia per l'effettuazione della biopsia del linfonodo sentinella), mentre, sempre nella nuova versione della stessa classificazione, le mitosi nella lesione primaria non costituiscono più un valore di riferimento per la valutazione del pT.²⁶

Recentemente sono emerse novità riguardo l'indicazione della dissezione linfonodale nei casi di pazienti con linfonodo sentinella positivo. Infatti, nello studio MSLT-II²⁷ la dissezione linfonodale non ha determinato una differenza statisticamente significativa in termini di sopravvivenza specifica per melanoma (endpoint primario dello studio) rispetto alla sola osservazione. Pertanto, tranne casi selezionati, dopo la biopsia del linfonodo sentinella non risulta più necessaria la dissezione linfonodale, ma è indicato il follow up. Da sottolineare che la dissezione linfonodale resta indicata nei casi di metastasi linfonodali clinicamente evidenti.

Ulteriori novità sono previste per il trattamento adiuvante. Il trattamento adiuvante del melanoma è contemplato nei casi ad alto rischio di recidiva, ovvero in presenza di una lesione primitiva molto spessa o ulcerata (stadio IIB-IIC) o in caso di positività metastatica dei linfonodi (stadio III).²⁸ Attualmente l'unico trattamento adiuvante disponibile è l'interferone il cui beneficio assoluto in termini di sopravvivenza (indipendentemente dal dosaggio e dallo schema di somministrazione) è del 3% [riduzione del rischio relativo del 18% per *disease free survival* (DFS) e dell'11% per sopravvivenza totale (OS)].²⁹ Anche se i risultati dello studio con ipilimumab sul trattamento adiuvante del melanoma III stadio sono stati di per sé molto interessanti, malgrado la notevole tossicità emersa [miglioramento della OS rispetto al braccio con placebo con una riduzione del rischio di morte del 28% (HR 0,72)]³⁰, sono stati successivamente pubblicati i risultati preliminari dello studio di confronto tra il nivolumab e l'ipilimumab nel trattamento adiuvante dei pazienti ad alto rischio (stadio IIIB-C e IV NED)³¹. Ad un follow-up minimo di 18 mesi, la RFS a 12 mesi è stata del 70.5% nel braccio con nivolumab e del 60.8% nel gruppo trattato con ipilimumab (HR=0.65). Nonostante l'imaturità dei dati di OS, la superiorità del nivolumab sull'ipilimumab sembra essere netta. Risultati simili sono stati recentemente riportati nello studio di confronto del pembrolizumab con il placebo nell'adiuvante dei pazienti con stadio III.³² Ad un follow-up mediano di 15 mesi, la RFS a 12 mesi è stata del 75.4% nel gruppo trattato con pembrolizumab e del 61.0% nel gruppo trattato con placebo (HR=0.57). Sul fronte dei farmaci a bersaglio molecolare nel setting adiuvante, le novità più importanti sono venute dallo studio di confronto della combinazione di dabrafenib/trametinib verso il placebo negli stadi III.³³ Ad un follow-up minimo di 2.5 anni, la RFS stimata a 3 anni è stata del 58% nel gruppo trattato con dabrafenib/trametinib verso il 39% del gruppo trattato con placebo (HR = 0.47). La OS stimata a 3 anni è stata del 86% vs 77% (HR=0.57) a favore del braccio di trattamento. Risultati più deludenti sono venuti dallo studio con il vemurafenib, che non ha raggiunto il suo endpoint primario³⁴. Da sottolineare, comunque, che al momento tali risultati non hanno applicazione nella pratica clinica, in quanto il nivolumab, il pembrolizumab ed il dabrafenib/trametinib non sono stati ancora approvati dall'EMA per il trattamento adiuvante.

Nel IV stadio, la chirurgia deve essere proposta solo in caso di intervento radicale e può essere riservata come opzione terapeutica di scelta in pazienti che hanno un singolo secondarismo viscerale o una malattia oligometastatica (coinvolgimento di 1 o 2 soli organi) in particolare a livello dei tessuti molli e/o linfonodi distanti; in questi casi è stato evidenziato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale.³⁵

Con l'avvento dei nuovi agenti immunoterapici (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab)³⁶⁻³⁸ e target (quali il vemurafenib,³⁹ il dabrafenib,⁴⁰ il trametinib⁴¹ e il cobimetinib⁴²) l'approccio al paziente con melanoma avanzato è cambiato radicalmente. Il primo step nel trattamento di un paziente con melanoma metastatico è la valutazione dello status mutazionale. Il 40-50% dei melanomi cutanei ha una mutazione in V600 del gene BRAF. Tale mutazione identifica quei pazienti che possono beneficiare del trattamento con la combinazione di dabrafenib/trametinib e vemurafenib/cobimetinib, che sono in grado di prolungare la *progression free survival* (PFS) e l'OS di questi pazienti. Altre mutazioni importanti da un punto di vista terapeutico sono quelle del gene NRAS (presente nel 10-15% dei melanomi cutanei) e del gene cKIT (tipica nei me-

lanomi acro-lentiginosi e delle mucose con una frequenza di circa l'1-2%). Entrambe risultano sensibili ad agenti target quali gli inibitori di MEK⁴³⁻⁴⁴ (nei mutati in NRAS) e quelli di cKIT.⁴⁵

La presenza nei melanomi acro-lentiginosi e delle mucose delle mutazioni di BRAF e NRAS in percentuale maggiore rispetto a quelle di cKIT dovrebbe indurre ad avviare *in primis* lo screening per queste mutazioni e successivamente a procedere con lo screening per la mutazione di cKIT.

Negli anni scorsi sono stati riportati i dati di due importanti sperimentazioni di fase III che hanno confrontato il trattamento con la combinazione BRAF/MEK (dabrafenib/trametinib⁴⁶ e vemurafenib/cobimetinib⁴⁷) verso il trattamento con vemurafenib in monoterapia. Entrambe le combinazioni sono risultate superiori in termini di risposte, PFS e OS rispetto alla monoterapia. Pertanto, la combinazione di inibitori di BRAF/MEK rappresenta il nuovo standard per il trattamento dei pazienti con mutazione in BRAF. Attualmente in Italia sono state approvate entrambe le combinazioni: dabrafenib/trametinib e vemurafenib/cobimetinib. Recentemente sono stati riportati i dati relativi ad uno studio di fase III che ha paragonato il trattamento con una nuova combinazione di inibitori di BRAF/MEK (encorafenib/binimetinib) vs vemurafenib in monoterapia.⁴⁸ La combinazione di encorafenib/binimetinib ha parimenti dimostrato un'efficacia superiore al vemurafenib monoterapia con un profilo di tossicità caratterizzato dalla minor percentuale di fotosensibilità e iperpiressia. Al momento, peraltro, tale nuova combinazione non è stata ancora approvata dagli enti regolatori FDA ed EMA.

Gli inibitori di MEK, al momento, sono utilizzati nel trattamento dei pazienti con mutazioni del gene NRAS solo in studi clinici sperimentali. Sono da menzionare i recenti risultati dello studio NEMO, studio di fase III randomizzato che ha confrontato, nella prima linea di trattamento e nei pazienti pretrattati con immunoterapia mutati in NRAS, il binimetinib con dacarbazina.⁴⁴ Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario, la PFS (2,8 mesi vs 1,5 mesi; HR 0,62, $p < 0,001$), ma non è stato evidenziato nessun miglioramento in termini di OS.

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

Il trattamento della malattia avanzata con ipilimumab,³⁶ un anticorpo anti-CTLA-4 (una molecola regolatrice del sistema immunitario), ha rappresentato una svolta innovativa nella terapia del melanoma metastatico. Esso è in grado di prolungare la sopravvivenza dei pazienti con la possibilità di lungo-sopravvivenenti (a 10 anni) nel 20% dei casi.⁴⁹ L'ipilimumab rappresenta un farmaco innovativo per il particolare meccanismo d'azione e per la peculiarità di prolungare la sopravvivenza con scarsi effetti sulla PFS. Il meccanismo d'azione immunologico, infatti, è responsabile di apparenti progressioni che successivamente si traducono in risposte o stabilizzazioni durature di malattia. Per tale motivo, in seguito a trattamento con ipilimumab, è necessaria una valutazione strumentale a 16 settimane con una conferma di eventuale progressione dopo 4 settimane dall'ultima valutazione strumentale. Attualmente l'ipilimumab è approvato in Italia nel trattamento del melanoma avanzato in prima e seconda linea.

Tuttavia, gli anti-PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) hanno dimostrato un'efficacia e un profilo di tossicità nettamente migliori dell'ipilimumab. Infatti, sono stati riportati i dati di alcuni studi randomizzati di fase II e III che hanno valutato il trattamento del melanoma con nivolumab e pembrolizumab in prima e successive linee

di trattamento. Negli anni scorsi, sono stati presentati i dati di uno studio randomizzato di fase III che ha confrontato il pembrolizumab con due diverse schedule di trattamento (10 mg/kg ogni 2 o 3 settimane) con l'ipilimumab nei pazienti ipilimumab naive.^{50,51} Il pembrolizumab ha dimostrato una superiorità in termini di risposte, PFS e OS (HR per pembrolizumab ogni 2 settimane 0,68; 95% CI 0,53-0,87; $p = 0,00085$; HR per pembrolizumab ogni 3 settimane 0,68; 95% CI 0,53-0,86; $p = 0,00083$) rispetto all'ipilimumab.

Anche nello studio randomizzato CheckMate 067, studio di fase III che ha confrontato la combinazione ipilimumab/nivolumab e il nivolumab in monoterapia all'ipilimumab in monoterapia, il nivolumab ha mostrato un vantaggio rispetto all'ipilimumab. Ad un follow up mediano di 36 mesi, la mediana di sopravvivenza è stata di 37,6 mesi verso 19,9 mesi del gruppo di pazienti trattati con ipilimumab. Inoltre, il tasso di sopravvivenza a 3 anni è stato del 52% per il nivolumab verso il 34% dell'ipilimumab.⁵² Da menzionare anche lo studio CheckMate 066, studio randomizzato di fase III nel trattamento di prima linea dei pazienti BRAF *wild type* che ha confrontato il nivolumab alla dacarbazina, dove il nivolumab ha mostrato una superiorità rispetto al braccio di controllo con la dacarbazina in termini di PFS e OS (HR 0,43; 95% CI 0,33-0,57; $p < 0,001$) e con il 70,7% di pazienti vivi a 1 anno e il 57,7% vivi a 2 anni,^{53,54} dati questi superiori a quelli ottenuti dall'ipilimumab.

Inoltre, sia nivolumab sia pembrolizumab hanno mostrato un'efficacia superiore alla chemioterapia nei pazienti pretrattati con ipilimumab: nello studio CheckMate 037, studio randomizzato di fase III nei pazienti pretrattati con ipilimumab e inibitori di BRAF (seconda e terza linea), il nivolumab si è dimostrato superiore al trattamento con chemioterapia in termini di risposte e PFS;⁵⁵ nello studio KEYNOTE 002, studio randomizzato di fase II nei pazienti resistenti all'ipilimumab (setting di pazienti molto simile allo studio con nivolumab nei pretrattati con ipilimumab), il pembrolizumab ha dimostrato anch'esso una superiorità in termini di risposte e PFS parimenti a quanto visto nello studio con il nivolumab.⁵⁶

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

Recentemente l'EMA ha approvato l'uso della combinazione ipilimumab/nivolumab (11 maggio 2016) per il trattamento del melanoma avanzato (non resecabile o metastatico). Questa approvazione è scaturita dai risultati ottenuti nello studio CheckMate 067,⁵² dove la combinazione ipilimumab/nivolumab ha mostrato risposte obiettive e PFS superiore all'ipilimumab in monoterapia (ORR 57,6% vs 19%; PFS 11,5 mesi vs 2,9 mesi; HR 0,42, $p < 0,0001$). La combinazione ipilimumab/nivolumab ha confermato risposte obiettive e PFS superiore all'ipilimumab in monoterapia (ORR 58% vs 19%; PFS 11,5 mesi vs 2,9 mesi; HR 0,43, $p < 0,001$). Inoltre, la mediana di OS non è stata ancora raggiunta nel braccio della combinazione mentre è stata di 20 mesi per l'ipilimumab (HR 0,55, $p < 0,001$). Nonostante lo studio non sia stato disegnato per paragonare la combinazione alla monoterapia con nivolumab, la combinazione ipilimumab/nivolumab ha evidenziato un numero maggiore di risposte (58% vs 44%) e una migliore PFS

(11,5 mesi vs 6,9 mesi) rispetto al nivolumab da solo. La mediana di OS non è stata ancora raggiunta per la combinazione ipilimumab/nivolumab, mentre è stata di 37,6 mesi per il nivolumab (HR esploratorio 0,85). La percentuale di pazienti vivi a 3 anni è stata del 58% per la combinazione e del 52% per il nivolumab somministrato in monoterapia.

Al momento della stesura di questo capitolo, la combinazione ipilimumab/nivolumab non è stata ancora approvata dall'AIFA.

Il ruolo della chemioterapia è stato stravolto dall'avvento di questi nuovi farmaci. Infatti, al momento la chemioterapia trova indicazione nei casi in cui l'immunoterapia e la *target therapy* sono risultate inefficaci. Fino a qualche anno fa, il trattamento medico con dacarbazina in monochemioterapia era considerato un trattamento standard e impiegato come braccio di controllo in tutti gli studi verso nuovi farmaci o combinazione di chemioterapici.⁵⁷ Oltre alla dacarbazina, altri agenti chemioterapici quali la fotemustina e la temozolamide avevano dimostrato un'attività nei confronti del melanoma quando impiegati in monochemioterapia.⁵⁸ Infatti, sia fotemustina sia temozolamide venivano considerate delle alternative al trattamento con dacarbazina nella prima linea. Gli studi di chemioterapia in combinazione hanno dimostrato una percentuale di risposte superiore alla sola dacarbazina,^{59,60} ma non hanno dimostrato differenze in termini di sopravvivenza globale dei pazienti, rispetto al trattamento con dacarbazina.⁶¹ Anche l'introduzione di un trattamento immunoterapico combinato con interferon alfa e IL-2 alla polichemioterapia non ha comportato un miglioramento in termini di sopravvivenza globale.⁶²⁻⁶⁵ Recentemente, il nab-paclitaxel (un nuovo chemioterapico basato su particelle di paclitaxel legate ad albumina per sospensione iniettabile) ha mostrato un miglioramento della PFS rispetto a pazienti trattati con dacarbazina.⁶⁶

In caso di pazienti mutati in NRAS o c-KIT, il trattamento con nivolumab o pembrolizumab rappresenta l'indicazione di prima linea,⁵⁰⁻⁵⁴ mentre l'ipilimumab può essere utilizzato in seconda linea.⁶⁷ Da considerare anche la possibilità dell'inserimento in un trial clinico con inibitori specifici (se presente). L'eventuale uso di inibitori di cKIT deve essere considerato dopo fallimento del trattamento con immunoterapia.

Nei melanomi oculari non sono presenti le classiche mutazioni in BRAF e NRAS, ma altre mutazioni tipiche dei geni GNAQ e GNA11 (per le quali al momento non esiste nessun trattamento specifico). In qualche caso è stata riscontrata la mutazione di cKIT. Anche nei melanomi oculari il trattamento di prima linea con anti-PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) e in seconda linea con ipilimumab⁶⁸ rappresenta il trattamento di scelta. Anche in questo caso la chemioterapia (fotemustina, dacarbazina) può essere utilizzata in caso di fallimento dell'immunoterapia.

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

BIBLIOGRAFIA

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. GLOBOCAN 2008 v2.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Armstrong BK, Kricker A. How much melanoma is caused by sun exposure? *Melanoma Res* 1993; 3: 395-401.
3. Aitken J, Welch J, Duffy D, et al. CDKN2A variants in a population-based sample of Queensland families with melanoma. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 446-52.
4. Gudbjartsson DF, Sulem P, Stacey SN, et al. ASIP and TYR pigmentation variants associate with cutaneous melanoma and basal cell carcinoma. *Nat Genet* 2008; 40: 886-91.
5. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005; 353: 2135-47.
6. Vainio H, Miller AB, Bianchini F. An international evaluation of the cancer-preventive potential of sunscreens. *Int J Cancer* 2000; 88: 838-42.
7. Green AC, Williams GM, Logan V, Strutton GM. Reduced melanoma after regular sunscreen use: randomized trial follow-up. *J Clin Oncol* 2011; 29 (3):257-63.
8. Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning beds, sunlamps, and risk of cutaneous malignant melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:562-6.
9. International Agency for Research on Cancer Working Group on artificial ultraviolet (UV) light and skin cancer. The association of use of sunbeds with cutaneous malignant melanoma and other skin cancers: a systematic review. *Int J Cancer* 2007; 120:1116-22.
10. Lazovich D, Vogel RI, Berwick M, et al. Indoor tanning and risk of melanoma: a case-control study in a highly exposed population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:1557-68.
11. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, et al. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-part D: radiation. *Lancet Oncol* 2009; 10:751-2.
12. Green A, McCredie M, Mackie R, et al. A case-control study of melanomas of the soles and palms (Australia and Scotland). *Cancer Causes Control* 1999; 10:21-5.
13. Slaper H, Velders GJ, Daniel JS, et al. Estimates of ozone depletion and skin cancer incidence to examine the Vienna Convention achievements. *Nature* 1996; 384:256-8.
14. Krone B, Kolmel KF, Grange JM, et al. Impact of vaccinations and infectious diseases on the risk of melanoma evaluation of an EORTC case-control study. *Eur J Cancer* 2003; 39:2372-8.
15. Cassidy PB, Grossman D, Leachman S. Melanoma prevention. In: *Emerging Therapeutics for Melanoma*. Edited by Marincola FM, Ascierto PA, Kirkwood JM. London, Future Medicine Ltd 2012:30-42.
16. Loftfield E, Freedman ND, Graubard BI, et al. Coffee drinking and cutaneous melanoma risk in the NIH-AARP diet and health study. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 (2). pii: dju421. doi:10.1093/jnci/dju421
17. Wu S, Han J, Feskanich D, et al. Citrus Consumption and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma. *J Clin Oncol* 2015; 33:2500-8.
18. Rivera A, Nan H, Li T, et al. Alcohol intake and risk of incident melanoma: a pooled analysis of three prospective studies in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016; 25:1550-8.
19. LeBoit PE, Burg G, Weedon D, Sarasain A (Eds.): *World Health Organization. Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours*. IARC Press, Lyon, 2006.
20. AIOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore, Brescia, 2015.
21. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 [6 Suppl. 1]:1-144.
22. Healsmith MF, Bourke JF, Osborne JE, et al. An evaluation of the revised seven-point checklist for the early diagnosis of cutaneous malignant melanoma. *Br J Dermatol* 1994; 130:48-50.
23. Fitzpatrick TB, Rhodes AR, Sober AJ, et al. Primary malignant melanoma of the skin : the call for action to identify persons at risk; to discover precursor lesions; to detect early melanomas. *Pigment Cell* 1988; 9:110-7.
24. Duff CG, Melsom D, Rigby HS, et al. A 6 year prospective analysis of the diagnosis of malignant melanoma in pigmented-lesion clinic: even the experts miss malignant melanoma, but not often. *Br J Plas Surg* 2001; 54:317-21.
25. Linee guida dell'oncologia italiana. Melanoma. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) 2016. www.aiom.it
26. Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al. *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th Edition 2017. Eds Springer.
27. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 376:2211-2222.
28. Ascierto PA, Gogas HJ, Grob JJ, et al. Adjuvant interferon alfa in malignant melanoma: An interdisciplinary and multinational expert review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85:149-61.
29. Mocellin S, Pasquali S, Rossi CR, Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2010; 102:493-501.
30. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016; 375:1845-55.
31. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377:1824-1835.

32. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 15. doi: 10.1056/NEJMoa1802357.
33. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017; 377:1813-1823.
34. Maio M, Lewis K, Demidov L, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018;19:510-520.
35. Brand CU, Ellwanger U, Stroebe W, et al. Prolonged survival of 2 years or longer for patients with disseminated melanoma. An analysis of prognostic factors. *Cancer* 1997; 79:2345-53.
36. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363:711-23.
37. Hamid O, Robert C, Daud A, et al. Safety and tumor responses with pembrolizumab (anti-PD-1) in melanoma. *N Engl J Med* 2013; 369:134-44.
38. Topalian SL, Sznol M, McDermott DF, et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab. *J Clin Oncol* 2014; 32:1020-30.
39. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011; 364:2507-16.
40. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 380:358-65.
41. Flaherty KT, Robert C, Hersey P, et al. METRIC Study Group. Improved survival with MEK inhibition in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2012; 367:107-14.
42. Larkin J, Ascierto PA, Dréno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371:1867-76.
43. Ascierto PA, Schadendorf D, Berking C, et al. MEK162 for patients with advanced melanoma harbouring NRAS or Val600 BRAF mutations: a non-randomised, open-label phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14:249-56.
44. Dummer R, Schadendorf D, Ascierto PA, et al. Binimetinib versus dacarbazine in patients with advanced NRAS-mutant melanoma (NEMO): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:435-445.
45. Carvajal RD, Antonescu CR, Wolchok JD, et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma. *JAMA* 2011; 305:2327-34.
46. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015; 372:30-9.
47. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17:1248-60.
48. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Mar 21. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6.
49. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015 [Epub ahead of print].
50. Robert C, Schachter J, Long GV, et al. KEYNOTE-006 Investigators. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015 [Epub ahead of print].
51. Schachter J, Ribas A, Long GV, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006. *J Clin Oncol* 2016; 34 [Suppl., Abstr 9504].
52. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1345-1356.
53. Robert C, Long GV, Brady B, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372:320-30.
54. Atkinson V, Ascierto PA, Long GV, et al. Two-year survival and safety update in patients with treatment-naïve advanced melanoma (MEL) receiving nivolumab or dacarbazine in CheckMate 066. Presented at the Society for Melanoma Research 2015 International Congress; November 18-21, 2015; San Francisco, CA.
55. Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:375-84.
56. Dummer R, Daud A, Puzanov I, et al. A randomized controlled comparison of pembrolizumab and chemotherapy in patients with ipilimumab-refractory melanoma. *J Transl Med* 2015; 13:2062.
57. Serrone L, Zeuli M, Segal FM, et al. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19:21-34.
58. Bajetta E, Del Vecchio M, Bernard-Marty C, et al. Metastatic melanoma: chemotherapy. *Semin Oncol* 2002; 29:427-45.
59. Legha SS, Ring S, Papadopoulos N, et al. A prospective evaluation of a triple-drug regimen containing cisplatin, vinblastine and dacarbazine (CVD) for metastatic melanoma. *Cancer* 1989; 64:2024-9.
60. Mc Clay EF, Mastrangelo MJ, Bellet RE, et al. Combination chemotherapy and hormonal therapy in the treatment of malignant melanoma. *Cancer Treat Rep* 1987; 71:465-9.
61. Chapman PB, Einhorn LH, Meyers ML, et al. Phase III

- multicenter randomized trial of the Dartmouth regimen versus dacarbazine in patients with metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 1999; 17:2745-51.
62. Eton O, Legha SS, Bedikian AY, et al. Sequential biochemiotherapy versus chemotherapy for metastatic melanoma: results from a Phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:2045-52.
 63. Ridolfi R, Chiarion-Sileni V, Guida M, et al. Cisplatin, dacarbazine with or without subcutaneous interleukin-2, and interferon alpha-2b in advanced melanoma outpatients: results from an Italian multicenter phase III randomized clinical trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:1600-7.
 64. Kielholz U, Punt CJ, Gore M, et al. Dacarbazine, cisplatin, and interferon alfa 2b with or without interleukin-2 in metastatic melanoma: a randomized phase III trial (18951) of the European Organisation for Research and Treatment of cancer Melanoma Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:6747-55.
 65. Bajetta E, Del Vecchio M, Nova P, et al. Multicenter phase III randomized trial of polychemotherapy (CVD regimen) versus the same chemotherapy (CT) plus subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha2b in metastatic melanoma. *Ann Oncol* 2006; 17:571-7.
 66. Hersh E, Del Vecchio M, Brown M, et al. Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) vs dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM) [Abstract]. *Pigment Cell Melanoma Res* 2012; 25 (6):863.
 67. Ascierto PA, Simeone E, Sileni VC, et al. Clinical experience with ipilimumab 3 mg/kg: real-world efficacy and safety data from an expanded access programme cohort. *J Transl Med* 2014; 12:116.
 68. Maio M, Danielli R, Chiarion-Sileni V, et al. Efficacy and safety of ipilimumab in patients with pretreated, uveal melanoma: experience from Italian clinics participating in the European Expanded Access Programme (EAP) [Abstract]. *Ann Oncol* 2013; 24 (11):2911-5.

Mesotelioma

Silvia Novello¹, Enrica Capelletto² e AIRTUM Working Group

¹ Dipartimento di Oncologia presso Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Luigi Gonzaga di Orbassano (TO)
silvia.novello@unito.it

² SSD Oncologia Toracica presso Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Luigi Gonzaga di Orbassano (TO)
enrica.capelletto@gmail.com

MESOTELIOMA	
Incidenza	1.800 nuovi casi di mesotelioma (1.300 in soggetti di sesso maschile e 500 nei soggetti di sesso femminile, pari a 1% e 0,3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).
Mortalità	È responsabile del 4% dei decessi oncologici in entrambi i sessi e rappresenta l'ottava causa di morte sia negli uomini sia nelle donne.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 9%.
Sopravvivenza a 10 anni	Dato non disponibile.
Fattori di rischio	L'esposizione lavorativa ed ambientale all'asbesto è il principale fattore di rischio.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare
Trattamento	<i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it

Fattori di rischio

Il mesotelioma maligno (MM) origina dal mesotelio (che riveste la pleura e le altre cavità sierose quali peritoneo, pericardio, vaginale del testicolo) e rappresenta la più frequente neoplasia maligna di queste strutture, essendo caratterizzato da una prognosi infausta.¹

Il fattore di rischio principale del MM è rappresentato dall'esposizione (inalazione) all'asbesto (amianto) nelle sue due forme presenti in natura: anfiboli (actinolite, amosite, antofillite, crocidolite, tremolite) e serpentino (crisotilo). L'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC) classifica tutti i tipi di asbesto come carcinogeni per l'uomo². Un maggior potere cancerogeno viene descritto per gli anfiboli, rispetto al crisotilo. L'asbesto risulta inoltre implicato anche nella genesi del carcinoma polmonare e di alcune pneumoconiosi (asbestosi).

Il ruolo dell'asbesto nella cancerogenesi del MM è noto da oltre 50 anni³ e la quota di MM attribuibile a questo elemento è nell'ordine del 90%, con una variabilità geografica sostanzialmente determinata dalla modalità con cui avviene l'esposizione. L'incidenza del MM dipende dalle caratteristiche dell'esposizione (nelle sue diverse forme: occupazionale, residenziale, domestica), compreso il tempo in cui questa si sia verificata: l'esposizione precoce nel corso della vita conferisce infatti un maggior livello di rischio, se si considera che il tempo di latenza tra esposizione e diagnosi del MM può raggiungere i 40-50 anni.⁴ La persistenza delle fibre di asbesto nei mesoteli è influenzata dal tipo di fibre e dai processi biologici di eliminazione.⁵

Il meccanismo cancerogenetico delle fibre di asbesto è legato alle loro dimensioni, che consentono di raggiungere bronchioli terminali e alveoli, alle loro proprietà fisiche e alla loro persistenza nell'organismo. La patogenesi, non ancora del tutto chiarita, è correlata (soprattutto per le fibre più lunghe di 5 µm e di spessore inferiore a 0,1 µm, che non possono essere fagocitate) al rilascio da parte dei macrofagi di specie reattive dell'ossigeno e dell'azoto, che hanno proprietà mutagene del DNA, con stimolazione autocrina derivante dall'attivazione di oncogeni (MET, EGFR, PDGF, IGF-1, VEGF),⁶ inattivazione di geni oncosoppressori (BAP1)⁷ e resistenza all'apoptosi.⁸

Tra gli altri fattori di rischio chiamati in causa nella genesi del MM sono annoverate le radiazioni ionizzanti e l'esposizione a Thorotrast⁹ (mezzo di contrasto usato in radio-diagnostica fino agli anni '50 del secolo scorso). Il rischio individuale può essere inoltre influenzato da una predisposizione genetica in grado di spiegare, accanto alla condivisione ambientale del rischio esogeno, alcuni *cluster* familiari.¹⁰ Questa predisposizione è da correlarsi al polimorfismo dei geni coinvolti nel processo di riparazione del DNA,^{11,12} che rende i soggetti portatori di tale polimorfismo più vulnerabili.

L'uso dell'asbesto, favorito dalle sue eccellenti proprietà fono-assorbenti, di resistenza termica, elettrica e chimica e dalla grande flessibilità e versatilità d'uso, è stato decisamente diffuso in moltissime attività manifatturiere, raggiungendo un picco di impiego tra il 1970 e il 1990. A partire dal 1990 è stato progressivamente bandito in molte Nazioni occidentali, tra cui l'Italia¹³ (ma non, ad esempio, in Canada, dove avrebbe dovuto essere definitivamente bandito a decorrenza dal 2018, Federazione Russa e Cina per alcuni aspetti, essendo quest'ultima l'attuale principale produttore al mondo). In Italia è attivo un sistema nazionale di sorveglianza del MM attraverso la segnalazione obbligatoria e i dati confluiscono nel Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM).¹⁴ La persistenza di numerosi siti inquinati in Italia (34.000)¹⁵ e la lunga latenza fra l'esposizione e lo sviluppo della malattia costituiscono i possibili presupposti di una significativa incidenza del MM anche nel futuro a breve-medio termine, con più di 200.000 decessi attesi in Europa nei prossimi 15 anni,¹⁶ e del conseguente perdurare dell'oneroso carico assistenziale di questa patologia per la Sanità in Italia.¹⁷

Incidenza

Nel 2018 sono attesi circa 1.800 nuovi casi di mesotelioma, 1.300 in soggetti di sesso maschile e 500 nei soggetti di sesso femminile (1% e 0,3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).^{Tabella 5}

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

Il rischio di sviluppare un MM è più elevato negli uomini (1 su 219) che nelle donne (1 su 736): in entrambi i sessi il rischio aumenta drasticamente con l'aumentare dell'età.^{Tabelle 4,14} Il trend di incidenza dei mesoteliomi appare in aumento, in modo statisticamente significativo, negli uomini (+1,0% per anno) essendo invece stabile nelle donne.^{Tabella 25, Figure 23 A-B}

L'incidenza mostra, per entrambi i sessi, tassi più elevati al Nord (5,2 e 1,7 per 100.000), cui segue il Sud (3,5 e 0,8 per 100.000) e poi il Centro (3,5 e 0,5 per 100.000).^{Tabelle 15-16}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni per i mesoteliomi è pari all'8,5%. La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, per chi sia sopravvissuto dopo un anno dalla diagnosi, è pari al 13,8%; la probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il quinto anno dalla diagnosi, è pari al 52,0%.

In questo contesto, nel Sud Italia si osservano valori lievemente superiori rispetto al Nord.^{Tabella 28}

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di mesotelioma sono circa 5.500. Il tasso di prevalenza è un po' più alto al Nord rispetto al Sud.¹⁹ Nel 22% dei casi prevalenti la diagnosi è stata effettuata da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età superiore ai 60 anni (15/100.000).¹⁹

Diagnosi

Il MM tende a occupare estesamente il cavo pleurico, potendo comprimere e anche invadere il polmone e le altre strutture toraciche. La prima manifestazione può essere quella di un versamento pleurico ad insorgenza più o meno rapida e con tendenza a recidivare dopo la toracentesi. L'iter diagnostico comprende l'indagine radiologica, eventualmente l'esame del liquido di versamento e la biopsia della pleura con ago (TC o eco-guidata) o per via pleuroscopica. Qualora le tecniche semi-invasive non consentano il raggiungimento della diagnosi è necessario ricorrere alla biopsia chirurgica e la tecnica maggiormente impiegata è quella della video toracosopia assistita (VATS: Video-Assisted Thoracoscopic Surgery).

La diagnosi microscopica, che si avvale oggi di pannelli immunoistochimici standardizzati, riconosce tre principali sottotipi di MM: epitelioide (oltre la metà dei casi di MM), sarcomatoide (a peggior prognosi) e bifasico (combinazione delle due precedenti componenti). Ad oggi, non viene effettuato di routine un profilo biomolecolare per questa patologia.

Per il MM non esiste al momento una tecnica riconosciuta valida e appropriata per il conseguimento della diagnosi precoce.

Terapia

La chirurgia riveste per questa malattia un ruolo diagnostico (vedi sopra), palliativo e/o curativo. Il suo ruolo palliativo è finalizzato al controllo e alla riduzione dei sintomi, quale ad esempio la mancanza di fiato (dispnea): nei pazienti che si presentino con versamento pleurico di notevole entità e/o rapida formazione, il primo provvedimento da mettere in atto è la toracentesi, manovra di rapida e semplice attuazione, che assicura un beneficio sintomatico, anche se generalmente transitorio. Il ricorso ripetuto alla toracentesi può essere fastidioso per il paziente ed è di conseguenza invalso l'uso di praticare la pleurodesi, ossia quella manovra chirurgica che, oltre a svuotare lo spazio pleurico dal liquido, ne impedisce potenzialmente la riformazione, grazie all'introduzione in cavo di sostanze sclerosanti (quali il talco, la bleomicina o le tetracicline).

L'intervento di pleurectomia (decorticazione) ha solitamente un intento citoriduttivo e/o palliativo, anche se può trovare uno spazio curativo negli stadi precoci di malattia, sempre che venga attuata in modo radicale e in assenza di residuo di malattia.

L'intervento chirurgico di pleuro-pneumonectomia ha potenziale intento radicale, ma le indicazioni sono limitate allo stadio precoce di malattia e ove le condizioni generali e la funzionalità respiratoria del paziente lo consentano. Tale approccio va comunque preso in considerazione solo in un contesto multidisciplinare e solo in Centri con personale dedicato e con esperienza in questo ambito.

Il trattamento citotossico combinato è la terapia di elezione per i pazienti affetti da MM e la doppietta con cisplatino e un antifolato rimane l'approccio di elezione in prima linea terapeutica. Due studi randomizzati hanno evidenziato un rilevante vantaggio in sopravvivenza per la combinazione contenente cisplatino e un antifolato (raltitrexed o pemetrexed), rispetto al solo derivato del platino.^{20,21} Entrambe le associazioni hanno inoltre dimostrato un miglioramento in termini di qualità di vita e controllo dei sintomi (dispnea, dolore, fatica e tosse).

Uno studio randomizzato di fase III ha in seguito valutato l'impiego di un farmaco ad azione antiangiogenetica (bevacizumab) alla dose di 15 mg/kg in associazione a cisplatino/pemetrexed (con la possibilità di proseguire con il solo bevacizumab come mantenimento dopo la fase di induzione) verso la sola doppietta chemioterapica. In 448 pazienti veniva dimostrato un vantaggio in termini di OS per la tripletta rispetto al trattamento standard (sopravvivenza mediana 18,8 mesi [95% CI 15,9-22,6]) versus 16,1 mesi [14,0- 17,9]; HR 0,77 [0,62-0,95]; $p = 0,0167$), seppure con un maggior carico di tossicità nel braccio con bevacizumab in termini di eventi trombotici e ipertensione.²⁴

Il numero ottimale di cicli di terapia, sebbene non dimostrato in studi clinici dedicati, è pari a 4-6, considerando 4 cicli sufficienti per quei pazienti con una scarsa tollerabilità al trattamento. Non esiste un'indicazione alla terapia di mantenimento per il MM. La tempistica con cui questi pazienti vadano trattati è tuttora oggetto di discussione, ma si ritiene che la terapia debba essere intrapresa il più presto possibile dopo aver effettuato la diagnosi, anche se esiste un solo studio condotto in un limitato numero di pazienti che si è posto specificatamente tale quesito.^{17,22}

Fatta eccezione per un aumento della tossicità ematologica, gli studi di fase III sopra

menzionati non hanno evidenziato una differenza di efficacia nella popolazione anziana, che può quindi giovare dello stesso trattamento della controparte adulta, qualora si presenti in buone condizioni generali (ECOG PS = 0-1) e in assenza di importanti comorbidità (o comunque qualora queste siano controllate farmacologicamente).

Interessanti dati sono emersi dalla valutazione dei livelli sierici di mesotelina, evidenziando anche una possibile correlazione con i cambiamenti volumetrici della malattia: i risultati di tali analisi non sono tuttavia validati e non possono pertanto essere utilizzati nella pratica clinica come surrogato della valutazione radiologica.²⁵

La seconda linea di trattamento non prevede ad oggi uno standard di cura, in quanto nessuno studio randomizzato ha mai evidenziato un vantaggio significativo rispetto alla sola terapia di supporto. Nei pazienti con un rapido peggioramento delle condizioni generali o con importanti comorbidità, soprattutto se scarsamente responsivi alla prima linea di trattamento, l'indicazione alla sola terapia di supporto è da considerarsi di elezione, mentre per gli altri pazienti può essere indicato un trattamento con monochemioterapia (gemcitabina o vinorelbina).^{17,25}

In piccole casistiche si è dimostrato un vantaggio clinico con il ritrattamento dei pazienti con pemetrexed (soprattutto dopo un prolungato tempo libero da malattia e, ovviamente, in presenza di una buona risposta alla prima linea).^{17,26} Una valutazione retrospettiva su 181 pazienti, che avevano per lo più ricevuto una prima linea con cisplatino e pemetrexed, ha evidenziato un vantaggio per il ri-trattamento con lo stesso farmaco (superiore in termini di tempo alla progressione e di sopravvivenza complessiva, per quelli ri-trattati con cisplatino/pemetrexed).²⁷

L'assenza di una terapia standard in seconda linea è causa di problematiche anche nel disegno di studi clinici in tale ambito, dove probabilmente la sola migliore terapia di supporto (*best supportive care*) sarebbe il braccio di controllo più indicato, anche se poco applicabile.

Nel MM è stata descritta la perdita di geni oncosoppressori, più che la presenza di mutazioni attivanti: i geni più comunemente colpiti da evento mutazionale sono cyclin-dependent kinase inhibitor 2A (CDKN2A), neurofibromatosis type 2 (NF2) e BRCA-associated protein 1 (BAP1).²⁸ Degno di nota lo studio di fase II con tazemetostat (EZH2 inibitore) il quale prevede una prima fase di inclusione di tutti i pazienti affetti da MM in progressione o non rispondenti al trattamento di prima linea, mentre nella seconda fase vengono inclusi solo i casi deficitari per BAP1 (NCT02860286).

A dispetto di una dimostrata attività di farmaci a bersaglio molecolare sui modelli preclinici e animali, nessuno di questi trova ad oggi un'indicazione terapeutica nella pratica clinica. Nonostante gli elevati livelli di espressione di EGFR, tutti gli studi fino ad ora condotti con l'impiego di EGFR inibitori si sono rivelati negativi, verosimilmente per la pressoché completa assenza di mutazioni attivanti per questo recettore nelle cellule di MM. Sono in corso ulteriori valutazioni sull'impiego di farmaci ad azione antiangiogenetica (nintedanib) in aggiunta a cisplatino/pemetrexed nel trattamento di prima linea del MM, ma i dati dello studio di fase III non sembrano essere incoraggianti. Un altro potenziale bersaglio cellulare è rappresentato dalla mesotelina e differenti farmaci molecolari ad azione inibente (anticorpi monoclonali, vaccini, immunotossine, ecc.) sono stati valutati (o sono in corso di valutazione) seppur al momento con risultati non incoraggianti.^{29,30}

NF2 (sopra citato) codifica per una proteina nota come merlina, la cui soppressione causa l'attivazione di svariati meccanismi di segnale tra cui HER1/2, mTOR, ERK, e FAK (Focal Adhesion Kinase), che sono pertanto potenziali bersagli d'azione terapeutica.

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

Lo studio COMMAND di fase IIB, che valutava l'azione di un FAK inibitore (defactinib; VS-6063) somministrato per via orale (verso placebo) come terapia di mantenimento nel MM in stadio avanzato, avendo la merlina come fattore di stratificazione (NCT01870609), è stato interrotto per mancanza di efficacia del trattamento sperimentale. Per quanto riguarda la via di segnale di mTOR, i dati di uno studio di fase II con everolimus ne hanno dimostrato un'efficacia marginale,³² mentre non sono ancora disponibili i risultati di un altro studio inteso a valutare l'efficacia dello stesso farmaco, utilizzando la merlina come fattore di selezione dei pazienti (NCT01024946).

Il MM è inoltre caratterizzato da un'importante componente infiammatoria, parzialmente dovuta all'azione indotta dalle fibre di asbesto, e questo lo rende potenzialmente candidabile a valutare l'efficacia di farmaci in grado di modulare la risposta immune, tra cui gli inibitori degli immunocheckpoint. Tremelimumab è un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro CTLA-4: in uno studio di fase II in pazienti affetti da MM resistenti a chemioterapia (o con grave tossicità correlate al trattamento citotossico) è stato somministrato tremelimumab alla dose di 15 mg/kg ev ogni 90 giorni, riportando un tempo medio alla progressione pari a 6,2 mesi, una sopravvivenza a 1 e 2 anni del 48% e del 37%, rispettivamente.³³ Lo studio di fase III prevedeva una randomizzazione 2:1 a tremelimumab verso placebo, avendo come obiettivo primario l'*overall survival*. Sono stati trattati 569 pazienti (382 nel braccio attivo) senza il raggiungimento dell'obiettivo primario (sopravvivenza mediana pari a 7,7 mesi versus 7,3, HR 0,92 [95% 2-sided CI 0,76-1,12]).³⁴

Ulteriori studi sono tuttora in corso per la valutazione di farmaci inibitori di PD-L1 e di PD-1 in monoterapia (NCT01772004, NCT02399371, NCT02991482) o come terapia di associazione (NCT02588131, NCT03048474) in pazienti con MM già pretrattati o nella prima linea di trattamento (NCT02784171, NCT02899299).

BIBLIOGRAFIA

1. Crocetti E, AIRTUM WG. Italy, the seven tumors with the worst prognosis. *Epidemiol Prev* 2009; 33:1-2.
2. International Agency for research on cancer. A review of human carcinogens: metals, arsenic, dusts and fibres. IARC, Lyon, 2012 (IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, 100C).
3. Doll R. Mortality from lung cancer in asbestos workers. *Brit J Ind Med* 1955; 12:81-6.
4. Magnani C, Ferrante D, Barone-Sdesi F, et al. Cancer risk after cessation of asbestos exposure: a cohort study of Italian asbestos cement workers. *Occup Environ Med* 2008; 65:164-70.
5. Magnani C, Fubini B, Mirabelli D, et al. Pleural mesothelioma: epidemiological and public health issues. Report from the second consensus conference on pleural mesothelioma. *Med Lav* 2013; 104:191-202.
6. Shukuya T, Serizawa M, Watanabe M, et al. Identification of actionable mutations in malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2014; 86:35-40.

7. Xu J, Kadariya Y, Cheung M, et al. Germline mutation of Bap1 accelerates development of asbestos-induced malignant mesothelioma. *Cancer Res* 2014; 74:4388-97.
8. Gordon GJ, Mani M, Mukhopadhyay, et al. Inhibitors of apoptosis proteins are regulated by tumor necrosis factor- α in malignant pleural mesothelioma. *J Pathol* 2007; 211:436-46.
9. Goodman JE, Nascarella MA, Valberg PA. Ionizing radiation: a risk factor for mesothelioma. *Cancer Causes Control* 2009; 20:1237-54.
10. Ascoli V, Romeo E, Carnovale Scalzo C, et al. Familial malignant mesothelioma: a population study in central Italy (1980-2012). *Cancer Epidemiol* 2014; 38:273-8.
11. Neri M, Ugolini D, Dianzani I, et al. Genetic susceptibility to malignant pleural mesothelioma and other asbestos-associated diseases. *Mutat Res* 2008; 659:126-36.
12. Cadby G, Mukherjee S, Musk AW, et al. A genome-wide association study for malignant mesothelioma risk. *Lung Cancer* 2013; 82:1-8.
13. Legge 27 marzo 1992 n. 257 e successive modifiche (www.camera.it/temiap/2014/03/24/OCD1770000017.pdf).
14. www.inail.it
15. www.bonifiche.miniambiente.it
16. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC (Eds.). World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus and heart. IARC Press, Lyon, 2004.
17. Novello S, Pinto C, Torri V, et al. Third Italian consensus conference for malignant pleural mesothelioma: state of the art and recommendations. *Crit Rev Oncol/Haematol* 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.05.004>.
18. AIOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore, Brescia, 2015.
19. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
20. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003; 21:2636-44.
21. van Meerbeeck JP, Gaafar R, Manegold C, et al. Randomized phase III study of cisplatin with or without raltitrexed in patients with malignant pleural mesothelioma: an intergroup study of the European Organisation for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Group and the National Cancer Institute of Canada. *J Clin Oncol* 2005; 23:6881-9.
22. Zalcman G, Mazieres J, Margery J, et al. Bevacizumab for newly diagnosed pleural mesothelioma in the Mesothelioma Avastin Cisplatin Pemetrexed Study (MAPS): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016; 387:1405-14.
23. Creaney J, Francis RJ, Dick IM, et al. Serum soluble mesothelin concentrations in malignant pleural mesothelioma: relationship to tumor volume, clinical stage and changes in tumor burden. *Clinical Cancer Research* 2011; 17:1181-9.
24. O'Brien MER, Watkins D, Ryan C, et al. A randomized trial in malignant mesothelioma (M) of early (E) versus delayed (D) chemotherapy in symptomatically stable patients: the MED trial. *Annals of Oncology* 2006; 17:270-5.
25. Manegold C, Symanowski J, Gatzemeier U, et al. Secondary (post-study) chemotherapy in the phase III study of pemetrexed + cisplatin vs. cisplatin in malignant pleural mesothelioma is associated with longer survival. *Ann Oncol* 2005; 16 (6):923-7.
26. Ceresoli GL, Zucali PA, De Vincenzo F, et al. Retreatment with pemetrexed-based chemotherapy in patients with malignant pleural mesothelioma. *Lung Cancer* 2011; 72:73-7.
27. Zucali PA, Simonelli M, Michetti G, et al. Second-line chemotherapy in malignant pleural mesothelioma: results of a retrospective multicenter survey. *Lung Cancer* 2012; 75:360-7.
28. Sekido Y. Molecular pathogenesis of malignant mesothelioma. *Carcinogenesis* 2013; 34 (7):1413-9.
29. Hassan R, Cohen SJ, Philips M, et al. Phase I clinical trial of the chimeric anti-mesothelin monoclonal antibody MORAb-009 in patients with mesothelin-expressing cancers. *Clin Cancer Res* 2010; 16 (24): 6132-8.
30. Hassan R, Bullock S, Premkumar A, et al. Phase I study of SS1P, a recombinant anti-mesothelin immunotoxin given as a bolus IV infusion to patients with mesothelin-expressing mesothelioma, ovarian, and pancreatic cancers. *Clin Cancer Res* 2007; 13 (17):5144-9.
31. Lo Iacono M, Monica V, Righi L, et al. Targeted next-generation sequencing of cancer genes in advanced stage malignant pleural mesothelioma: a retrospective study. *J Thorac Oncol* 2015; 10 (3):492-9.
32. Ou SH, Moon J, Garland LL, et al. SWOG S0722: phase II study of mTOR inhibitor everolimus (RAD001) in advanced malignant pleural mesothelioma (MPM). *J Thorac Oncol* 2015; 10 (2):387-91.
33. Calabrò L, Morra A, Fonsatti E, et al. Tremelimumab for patients with chemotherapy-resistant advanced malignant mesothelioma: an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (11):1104-11.
34. Kindler HL, Scherpereel A, Calabrò L, et al. Tremelimumab as 2nd- or 3rd-line treatment of unresectable malignant mesothelioma: Results from the global, double-blind, placebo-controlled DETERMINE study. *ASCO* 2016, Abstr 8502.

Ovaio

Sandro Pignata¹, Sabrina Chiara Cecere² e AIRTUM Working Group

¹ UOC Oncologia Medica Uro-Ginecologica, Istituto Nazionale Tumori IRCCS – Fondazione Pascale di Napoli
s.pignata@istitutotumori.na.it

² UOC Oncologia Medica Uro-Ginecologica, Istituto Nazionale Tumori IRCCS – Fondazione Pascale di Napoli
s.cecere@istitutotumori.it

OVAIO	
Incidenza	In Italia sono attesi nel 2018 5.200 nuovi casi.
Mortalità	Nel 2015 i decessi per tumore dell'ovaio in Italia sono stati 3.186
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 39%.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni è pari al 31%.
Fattori di rischio	
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

Il cancro ovarico rappresenta circa il 30% di tutti i tumori maligni dell'apparato genitale femminile e occupa il decimo posto tra tutti i tumori femminili (3%). Le forme epiteliali hanno un'incidenza del 60% e rappresentano il 30% dei carcinomi del tratto genitale femminile. I tumori germinali dell'ovaio sono diagnosticati per il 40-60% in età inferiore a 20 anni, al contrario quelli epiteliali colpiscono le donne sia in età riproduttiva sia in età avanzata. Le evidenze scientifiche identificano tre categorie di fattori di rischio: ormonali, ambientali ed eredo-familiari. I principali fattori di rischio delle *forme epiteliali e stromali* sono legati all'assetto ormonale e in particolare al processo di ovulazione. Un aumento del rischio è stato registrato infatti in donne in menopausa trattate con terapia ormonale sostitutiva (estrogenica) per almeno 10 anni.¹ La multiparità, l'allattamento al seno e un prolungato impiego di contraccettivi orali riducono il rischio di tumore ovarico. In particolare, donne multipare presentano una riduzione del rischio del 30% circa rispetto a donne che non hanno partorito.^{2,3}

L'effetto protettivo dei contraccettivi orali è direttamente proporzionale alla durata di assunzione. Nonostante queste evidenze non è stata, ad oggi, dimostrata una correlazione diretta tra i singoli fattori di rischio e il processo di cancerogenesi. Per quanto riguarda i *tumori stromali dei cordoni sessuali* è segnalata in letteratura un'associazione con infertilità e assunzione di agenti inducenti l'ovulazione per i tumori a cellule della granulosa.^{4,5} È stata descritta un'associazione con l'esposizione ad asbesto e talco, con l'abuso di alcool, l'obesità e una dieta ricca di grassi, sebbene nessuno di questi fattori sia stato direttamente correlato alla neoplasia. Fumo e caffeina non sembrano invece avere evidenti relazioni. La maggior parte dei tumori ovarici epiteliali è sporadica, tuttavia nel 5-10% si riscontra un pattern familiare o ereditario. Le condizioni genetiche associate all'insorgenza di questi tumori sono la sindrome familiare del carcinoma

mammario ed ovarico (BOCS), la sindrome specifica del carcinoma ovarico familiare (SSOCS), e la sindrome ereditaria del carcinoma colico non polipoido (HNPCC) di tipo II. I fattori di rischio biomolecolari sono legati a mutazioni a carico di alcuni geni responsabili del riparo del DNA attraverso la ricombinazione omologa, tra cui i geni BRCA 1 e BRCA 2. Sia la BOCS, che la SSOCS sono causate entrambe da una mutazione ereditaria dei geni BRCA1 e BRCA2. La presenza di una delle due mutazioni si associa ad un aumento del rischio di carcinoma mammario, delle tube di Falloppio, carcinoma ovarico o primitivo peritoneale, carcinoma del pancreas, del colon-retto, melanoma, prostata e carcinoma mammario maschile con incidenza variabile (40%-80% per il cancro al seno; 11-40% per il carcinoma ovarico, 1-10% per il carcinoma mammario maschile, fino al 39% per il cancro alla prostata, 1-7% per il carcinoma pancreatico).^{6,7} Relativamente al carcinoma ovarico per le pazienti portatrici di mutazione dei geni BRCA il rischio di sviluppare un carcinoma ovarico aumenta dall'1-2% nella popolazione generale al 24%-40% per le donne BRCA1 mutate e all'11%-18% per quelle con mutazione di BRCA2⁸. Le pazienti *carriers* di mutazioni dei geni BRCA 1 e 2 presentano più frequentemente forme ad istologia sierosa, in particolare di alto grado che presentano, inoltre, mutazioni a carico di p53. Gli istotipi sierosi di basso grado appaiono più spesso correlati a mutazioni dei geni KRAS e BRAF. L'associazione con la sindrome di Peutz-Jaegers e alcune varianti di tumori a cellule di Sertoli è stata oggetto di riscontro nelle forme stromali dei cordoni sessuali. In altre forme, peraltro generalmente ad incerto comportamento, sono stati evidenziati possibili rapporti eziologici tra il gonadoblastoma e le anomalie degli organi sessuali secondari, generalmente associati a presenza di cromosoma Y. Negli ultimi anni, l'aumento delle conoscenze sulla biologia del carcinoma ovarico ha consentito di non considerarlo un unicum ma una neoplasia biologicamente eterogenea favorendo lo sviluppo di nuove ipotesi patogenetiche, ad oggi ancora da validare.

Il 70% dei carcinomi sierosi di alto grado sporadici dell'ovaio o del peritoneo si associano alla presenza di un carcinoma sieroso intraepiteliale della tuba [serous intraepithelial carcinoma (STIC)] spesso in corrispondenza della fimbria⁹ che si riscontra frequentemente anche nelle pazienti portatrici di mutazioni a carico dei geni BRCA1 e 2. Negli ultimi anni la presenza dello STIC di iperespressione di p53 analogamente alle forme sierose di alto grado ha fatto ipotizzare un'origine dall'epitelio tubarico delle forme sierose di alto grado¹⁰. Di recente questa teoria è stata messa in discussione dai patologi più esperti di carcinoma ovarico, rendendola un'ipotesi da validare. L'istotipo endometrioido ed a cellule chiare sembrerebbero, invece, correlati alla presenza di endometriosi e verosimilmente si sviluppano da tessuto endometriale veicolato in sede ectopica per mestruazione retrograda.¹⁰ Le forme mucinose ed i tumori di Brenner, infine, si ipotizza derivino da un processo di metaplasia da foci di cellule epiteliali transizionali in prossimità della giunzione tubo-peritoneale. Tutte queste sono, ad oggi, ipotesi che necessitano di validazione dalla comunità scientifica e potrebbero modificare l'approccio preventivo e terapeutico a questa neoplasia.

Incidenza

Nel 2018 sono circa 5.200 le diagnosi di tumore dell'ovaio stimate in Italia, pari al 3% dei tumori femminili.^{Tabelle 5-6} Per quanto riguarda l'età, il tumore dell'ovaio rappre-

senta il 3% di tutti i tumori femminili nelle varie fasce di età considerate (0-49, 50-69 e 70+ anni).^{Tabella 7} Si stima che il rischio di sviluppare un tumore dell'ovaio nell'arco della vita di una donna sia di 1 su 75.^{Tabella 4}

Il trend di incidenza appare in diminuzione, in maniera statisticamente significativa: -0,8% per anno.^{Tabella 25, Figura 26}

L'incidenza di questo tumore non presenta un gradiente Nord-Sud: i nuovi casi, per 100.000 donne/anno, sono pari a 15,7, 15,9 e 13,8, rispettivamente nelle Regioni del Nord, Centro e Sud Italia.^{Tabella 15-16}

Mortalità

Nel 2015 i decessi per tumore dell'ovaio in Italia sono stati 3.186, pari al 5% dei decessi per tumore nelle donne.^{Tabelle 8-9} Per quanto riguarda l'età, il tumore dell'ovaio rappresenta la sesta (6%), la quinta (7%) e la settima (4%) causa di morte rispettivamente, nelle fasce di età 0-49, 50-69 e 70+ anni.^{Tabella 10} Si stima che il rischio di morire per un tumore dell'ovaio nell'arco della vita sia di 1 su 111.^{Tabella 11} Il trend di mortalità del tumore dell'ovaio appare sostanzialmente stabile.^{Tabella 25, Figura 26} Esiste un lieve gradiente Nord-Sud: i decessi sono stati pari a 10,7, 8,8 e 8,6 per 100.000 donne/anno nel Nord, Centro e Sud, rispettivamente.^{Tabella 17-18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni delle donne con tumore dell'ovaio in Italia è pari al 39,5%.^{Tabella 19}

La sopravvivenza a 10 anni è pari al 31%. Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dal 72,7% registrata nelle donne giovani (15-44 anni) al 17,3% nelle donne anziane (75+).^{Tabella 20}

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 (53% dopo 1 anno, 79% dopo 5 anni). Non si evidenziano peraltro differenze significative di sopravvivenze tra le Regioni del Nord Italia (39/40%), quelle del Centro (42%) e quelle del Sud (38%).^{Tabella 28} La sopravvivenza a 10 anni è pari al 31%.

Prevalenza

In Italia le donne vive con diagnosi di tumore dell'ovaio sono quasi 50.000, pari al 3% del totale delle donne con pregressa diagnosi tumorale.^{Tabella 23}

Il tasso di prevalenza, per 100.000 donne è pari a 164 e 151 nelle Regioni del Nord-Ovest e del Nord-Est e a 141 e 116 per 100.000 rispettivamente nelle aree del Centro e Sud Italia.¹¹

Oltre il 60% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 60-74 anni (326/100.000).

Diagnosi precoce

A causa della sintomatologia aspecifica e tardiva, circa il 75-80% delle pazienti presenta al momento della diagnosi una malattia in fase avanzata (stadio FIGO III-IV); ben più raro (10%) è il riscontro iniziale di una neoplasia limitata agli annessi (stadio

FIGO 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 stati ancora identificati e riconosciuti approcci clinici o strumentali efficaci nella diagnosi precoce. Un'obiettività addominale che riveli la presenza di ascite e/o di massa annessiale può rappresentare il primo segno di malattia. Per giungere alla diagnosi clinica si rendono, tuttavia, necessarie ulteriori indagini quali un'ecografia transvaginale ed il dosaggio dei marcatori sierici, dei quali il più accreditato è il CA125, mentre il CA19.9 ed il CEA possono essere richiesti per escludere eventualmente una neoplasia del tratto digestivo. Di recente, l'*Human epididymal secretory protein 4* (HE4)¹² per la sua elevata sensibilità che sembra superiore a quella del CA125 è in fase di validazione come antigene tumorale sierico nella diagnosi differenziale di tumefazioni annessiali o pelviche, in particolare negli stadi iniziali e nel follow-up del carcinoma ovarico. La valutazione dell'estensione della neoplasia al peritoneo o a distanza può essere ottenuta dall'esecuzione di indagini quali la tomografia computerizzata (TC).

La 18FDG PET non è considerato un esame di routine nella stadiazione della malattia, ma un'indagine strumentale di secondo livello, spesso richiesta ad integrazione della laparoscopia nella stadiazione prechirurgica nei casi in cui ci sia un dubbio di citoducibilità ottimale al fine di identificare le pazienti con più elevata probabilità di trarre vantaggio da un trattamento medico preoperatorio¹³. In caso di dubbia infiltrazione degli organi contigui o di primitività della lesione ovarica (T. Krukemberg) è raccomandata l'esecuzione di esami endoscopici (e.s. gastroscopia, rettoscopia, cistoscopia).

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 utilizzata può essere laparoscopica o laparotomica. La tecnica laparotomica è preferita, in quanto consente una valutazione diretta ed ampia della cavità addomino-pelvica, per contro, la tecnica laparoscopica può trovare applicazione in mani esperte ed in centri selezionati 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 e annesso controlaterale) per preservare la capacità riproduttiva. Il trattamento

delle forme di carcinoma ovarico precoce è chirurgico, ma in considerazione del rischio di recidiva del 25-30%, in molti casi viene prescritto un trattamento chemioterapico adiuvante.

Al fine di selezionare le pazienti che possano realmente beneficiare della terapia medica, questo subset clinico è attualmente suddiviso in tre differenti categorie di rischio (alto-intermedio-basso) grazie all'identificazione di fattori prognostici indipendenti quali: il grado di differenziazione, lo stadio FIGO, il sottostadio (in caso di rottura pre-operatoria della capsula ovarica), l'età, il sottotipo istologico (prognosi peggiore nell'indifferenziato o a cellule chiare) e la presenza di ascite. Nelle pazienti a basso rischio (stadio FIGO Ia e Ib con malattia ben differenziata e 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. Le altre forme si associano a un tasso di recidiva del 25-40% e sono candidate a trattamento chemioterapico adiuvante. Lo standard prevede, ad oggi, l'utilizzo del carboplatino AUC 6 *single agent* per 4-6 cicli o la combinazione carboplatino AUC5 e paclitaxel (175 mg/m² ev in 3 ore ogni 21 giorni) per 3-6 cicli.

Nel carcinoma ovarico in fase avanzata (stadio FIGO III e IV) la chirurgia ha il compito di asportare tutta la neoplasia visibile (chirurgia citoriduttiva o di *debulking*), oltre a valutarne l'estensione, poiché la presenza di residuo tumorale postchirurgico è considerata un fattore prognostico indipendente e strettamente correlato alla sopravvivenza. Pazienti sottoposte a citoriduzione ottimale (con assenza di residuo tumorale macroscopico), infatti, presentano una netta riduzione del rischio di recidiva¹⁴. La chirurgia, in questo setting, prevede: l'isterectomia totale extra fasciale con annessiectomia bilaterale; l'omentectomia totale; l'appendicectomia; l'asportazione di tutta la malattia macroscopicamente visibile e, nei limiti chirurgici, la resezione degli organi coinvolti dalla malattia. La linfadenectomia pelvica e lombo aortica sistematica è, sicuramente, tra le procedure di maggiore importanza stadiativa, tuttavia il suo ruolo terapeutico è oggetto di discussione nella comunità scientifica. Uno studio multicentrico internazionale randomizzato (LION) ha, di recente, confrontato il ruolo terapeutico della linfadenectomia sistematica pelvica e aortica con la sola asportazione dei linfonodi sospetti (all'imaging o durante la chirurgia) negli stadi avanzati. Dai risultati preliminari la linfadenectomia sistematica in pazienti con malattia nodale non sospetta sembra non impattare sulla sopravvivenza globale¹⁵. Negli stadi avanzati, inoperabili radicalmente *d'emblée*, è possibile prendere in considerazione dopo chemioterapia neoadiuvante (3 cicli) una chirurgia di seconda istanza (chirurgia d'intervallo), strategia terapeutica che non ha dimostrato sostanziali differenze rispetto all'approccio standard (chirurgia seguita da chemioterapia) in termini di sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale.¹⁶ I risultati preliminari dello studio SCORPION, che ha confrontato il ruolo della chirurgia primaria con la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia d'intervallo solo in pazienti con carcinoma ovarico avanzato ad alta diffusione intraaddominale (valutata con uno score laparoscopico), sembrano favorire, in termini di complicanze peri-operatorie e di qualità di vita, la chirurgia di intervallo¹⁷. I risultati in termini di efficacia sono attesi dalla comunità scientifica. Prima della pubblicazione dei dati definitivi di questo studio, la chirurgia primaria, quando radicale, è ancora da considerare il trattamento di riferimento, eccetto in donne con diffusione di malattia extra addominale, con controindicazioni assolute alla

chirurgia o disseminazione intra-addominale tale da non consentire di ottenere un residuo tumorale ottimale.

Ad oggi, il trattamento di combinazione di carboplatino AUC5 e paclitaxel¹⁸ è lo schema di riferimento nel trattamento adiuvante o di prima linea del carcinoma ovarico. Tuttavia, nonostante l'efficacia iniziale, il 70-80% delle pazienti con neoplasia in stadio avanzato sviluppa una recidiva di malattia entro i primi 2 anni e necessita di una successiva linea di trattamento. 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, sostanzialmente negativo), l'utilizzo di nuove doppiette (studio MITO2 con equiefficacia della schedula carboplatino/doxorubicina liposomiale peghilata rispetto allo standard), la modifica del *timing* del trattamento (studio del Japanese Gynecologic Oncology Group con carboplatino/paclitaxel settimanale, meglio tollerato e associato a vantaggio di circa un anno in sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale a 3 anni rispetto alla schedula trisettimanale)¹⁶ o della modalità di somministrazione con l'impiego della chemioterapia intraperitoneale (lo studio GOG 172 ha dimostrato che l'utilizzo del cisplatino i.p. si associa al vantaggio di circa un anno in sopravvivenza globale, tuttavia, a causa della notevole tossicità correlata è lungi da rientrare nella pratica clinica corrente eccetto in centri ad elevato *expertise*).

Negli ultimi 20 anni nessun regime chemioterapico ha realmente dimostrato di essere superiore allo schema standard carboplatino/paclitaxel. Quanto all'utilizzo di agenti biologici a bersaglio molecolare, la prima classe di farmaci ad ottenere risultati incoraggianti in questa patologia è quella degli antiangiogenetici. Il bevacizumab (anticorpo monoclonale ricombinante che lega con elevata affinità il Vascular Endothelial Growth Factor A [VEGF A] neutralizzandolo) è stato tra i primi agenti targeted a dimostrare elevata attività già in studi di fase I e II in monoterapia nella recidiva di carcinoma ovarico con tassi di risposte del 20%.

Due studi randomizzati di fase III (GOG 218¹⁹ e ICON7²⁰) hanno recentemente dimostrato che l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con carboplatino/taxolo, sia in combinazione, sia come successivo mantenimento di 12-15 mesi, determina un prolungamento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) nel trattamento di prima linea di donne affette da carcinoma ovarico avanzato sottoposte a *debulking*, oltre che della sopravvivenza globale (OS), in particolare negli stadi avanzati a prognosi sfavorevole (IIb-c con residuo <1 cm e FIGO IV). Tali risultati hanno condotto l'EMA al termine del 2011 e l'AIFA nel 2013 ad autorizzare l'impiego del bevacizumab nel trattamento di prima linea del carcinoma ovarico delle pazienti in stadio FIGO IIb-c e IV in combinazione con carboplatino/paclitaxel e come mantenimento in monoterapia, per circa 15 mesi complessivi.

Il 70-80% delle pazienti affette da neoplasia ovarica in stadio avanzato presenta una recidiva di malattia entro i primi 2 anni dal termine del trattamento. Una problematica di grande attualità risiede nella tempistica di inizio trattamento della paziente recidivata. Ad oggi, non ci sono evidenze a supporto di un trattamento chemioterapico anticipato in presenza di esclusiva recidiva biochimica (incremento del CA125).²¹ Il follow-up radiologico viene invece ritenuto utile per la selezione delle pazienti recidivate che possono giovare della chirurgia, in particolare nei casi con intervallo prolun-

gato dall'ultimo trattamento di prima linea (>12 mesi). Durante l'ASCO del 2017 sono stati pubblicati i risultati dello studio DESKTOP III che ha dimostrato che la chirurgia secondaria ottimale seguita da chemioterapia "platinum based" prolunga di circa 7 mesi la sopravvivenza libera da progressione (PFS) rispetto alla sola chemioterapia nella recidiva di malattia con intervallo ≥ 12 mesi (PFS 14 vs 21.2 mesi HR 0.56 vs 0.98, $p < 0.0001$) confermandone l'importanza nell'algoritmo di trattamento di queste pazienti.²²

La terapia del tumore ovarico recidivato dopo una prima linea si caratterizza per la finalità palliativa, risultando curativa in una ristretta minoranza di pazienti. Una seconda linea chemioterapica deve mirare a prolungare la sopravvivenza, migliorare la qualità di vita, ritardare la comparsa di progressione sintomatica e valutare l'efficacia di nuovi farmaci potenzialmente attivi da includere in regimi di prima linea. L'istologia sierosa, la presenza di una mutazione di BRCA, le dimensioni tumorali, il numero di siti metastatici sono fattori predittivi indipendenti correlati alla risposta al ritrattamento. Molte pazienti rispondono ad una chemioterapia di seconda linea, ma difficilmente si assiste a risposte durature, e meno di un terzo rimane responsivo in caso di ritrattamento successivo.

I tassi di risposta alla recidiva sono compresi tra 24 e 35% nelle pazienti con un intervallo libero dall'ultimo trattamento con platino (*Treatment free interval platinum; TFIp*) <12 mesi e aumentano notevolmente (52-62%) quando il *TFIp* supera i 12 mesi. Fino all'ultima (V) Consensus Conference di Tokyo, il *TFIp* era considerato l'unico parametro su cui si valutava la scelta terapeutica, utilizzando una distinzione per lo più arbitraria delle pazienti in: **refrattarie** (progredite durante la prima linea o entro 1 mese dall'ultimo ciclo di platino), **resistenti** (progredite o recidivate entro 6 mesi dall'ultimo trattamento con platino), **parzialmente platino-sensibili** (recidiva tra 6 e 12 mesi) e **platino-sensibili** (*TFIp* >12 mesi). La recente introduzione di terapie di mantenimento in prima linea e la consapevolezza che nel corso della storia naturale della malattia la risposta al platino è un continuum e non può essere condizionata da *cut off* arbitrari, ha condotto i massimi esperti di carcinoma ovarico a valutare nella scelta del trattamento alla recidiva altri aspetti oltre al *TFIp*, tra cui il pre-trattamento con bevacizumab, i differenti sottotipi istologici, lo status mutazionale di BRCA e l'idoneità a ricevere o meno un trattamento a base di platino.

Pertanto, nel sottogruppo di pazienti per le quali il platino è un'opzione terapeutica, il riutilizzo di un regime di combinazione a base di platino (carboplatino/taxolo, carboplatino/gemcitabina, carboplatino/doxorubicina liposomiale peghilata) si associa ad un beneficio in PFS e OS rispetto alla monoterapia. Come nella prima linea, anche in questo *setting*, l'EMA ha approvato l'impiego del bevacizumab in combinazione con il carboplatino e la gemcitabina alla luce dei risultati dello studio OCEANS, che ha decretato la superiorità dell'associazione con l'antiangiogenetico e del successivo mantenimento fino a progressione in termini di PFS, ma non di OS rispetto al braccio standard. La rimborsabilità è stata ottenuta, tuttavia, solo nelle pazienti non pretrattate con bevacizumab ed è confinata al trattamento in seconda linea. Pertanto nelle pazienti con intervallo libero da platino > 6 mesi che non hanno ricevuto in prima linea l'antiangiogenetico, tale opzione è da valutare nella strategia terapeutica.

Di recente, anche gli inibitori dell'enzima PARP sono entrati nell'armamentario terapeutico dei tumori ovarici. Olaparib è stato il primo PARP inibitore che ha otte-

nuto nel 2015 dall'EMA l'indicazione all'impiego nel trattamento nelle pazienti BRCA mutate (mutazione germline o somatica), recidivate, con tumori sierosi di alto grado in risposta dopo terapia *platinum-based*, alla luce del significativo vantaggio ottenuto in PFS nello studio 19 di fase II^{23,24}. Il vantaggio associato al mantenimento con olaparib in sopravvivenza libera da progressione (PFS) di 24,7 mesi rispetto al placebo (30,2 mesi vs 5,5 mesi rispettivamente) è stato confermato di recente dai risultati dello studio di fase III, SOLO2 che ha, inoltre, dimostrato la sicurezza della nuova formulazione in compresse di olaparib (300 mg due volte al giorno). Alla luce di questi dati, il test di BRCA è raccomandato a tutte le pazienti con carcinoma ovarico non mucinoso, non borderline, in quanto, oltre a rappresentare uno strumento di prevenzione, è di aiuto nella programmazione terapeutica.

Nel marzo 2017 il niraparib, un altro inibitore di PARP, ha ottenuto l'approvazione dalla Food and Drug Administration (FDA) statunitense sulla base dei dati di efficacia ottenuti nel trial internazionale di fase III ENGOTOV16/NOVA. Lo studio ha dimostrato l'attività di niraparib confrontandola al placebo come mantenimento, su un campione di oltre 550 pazienti affette da recidiva platino-sensibile di carcinoma ovarico dopo risposta al platino sia in donne *carriers* di una mutazione a carico dei geni BRCA1 e 2 sia in pazienti *wild type*. In Italia, al momento della stesura di questo capitolo, niraparib è disponibile nella pratica clinica nell'ambito del programma di *expanded access*.²⁵

Nonostante i dati di maggiore efficacia di questa classe di farmaci sembrino essere legati a BRCA, numerosi sono gli studi pubblicati ed in corso che stanno valutando l'attività di altri PARP inibitori (e.s. rucaparib, talazoparib, etc) non limitandosi alle pazienti mutate per BRCA1 e 2, ma estendendo il trattamento anche a quelle con profilo detto "*BRCAness*" (portatrici di un deficit dei meccanismi di ricombinazione omologa esterno a BRCA 1 e 2). La standardizzazione di metodiche capaci di identificare il deficit di processi di ricombinazione omologa sul campione tumorale o su sangue è tra i maggiori "*unmet needs*" per il trattamento del carcinoma ovarico per il potenziale ruolo di ampliamento della proporzione di pazienti che possono beneficiare di questa classe di farmaci che hanno rivoluzionato la pratica clinica, contribuendo alla cronicizzazione di questa neoplasia.

Nelle donne non candidate a trattamenti a base di platino (e.s. scarsa tolleranza, breve intervallo dall'ultimo platino, allergie) la sopravvivenza globale è pari a circa 9,5 mesi. In queste pazienti la chemioterapia ha efficacia limitata. Gli agenti che si sono dimostrati più attivi sono il topotecan, il taxolo settimanale, la doxorubicina liposomiale peghilata, l'etoposide, la gemcitabina. La combinazione trabectedina/doxorubicina liposomiale peghilata (PLD) rappresenta una valida opzione nelle pazienti con *TFIp* compreso tra 6 e 12 mesi.

Altri regimi di combinazione non hanno ottenuto alcun vantaggio risultando esclusivamente più tossici, rispetto alla monoterapia.

Lo studio AURELIA ha dimostrato che l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia migliora la PFS rispetto alla sola monochemioterapia nelle pazienti non candidate a trattamento a base di platino e con intervallo dall'ultimo platino < 6 mesi.²⁶ Questa indicazione, approvata in Europa, non è ancora oggetto di rimborsabilità in Italia.

Le nuove conoscenze relative alle caratteristiche biologiche e alle informazioni

sempre crescenti su fattori prognostici e predittivi nel carcinoma ovarico hanno stimolato lo sviluppo di numerosi trials clinici sia in prima, sia in seconda linea con nuovi farmaci a bersaglio molecolare, ottenendo importanti risultati, in particolare, nell'ambito dell'inibizione dei *pathways* correlati al VEGF e soprattutto agli inibitori dell'enzima PARP.

Risultati emergenti da studi di fase II suggeriscono il notevole potenziale terapeutico di altri agenti a bersaglio molecolare e, tra questi, gli inibitori dei *checkpoints* immunitari (e.s.pembrolizumab, avelumab, nivolumab, etc). Tali studi saranno disponibili nei prossimi anni e contribuiranno a chiarire il ruolo dell'immunoterapia nel trattamento di questa neoplasia.

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; 95:370-4.
3. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371:303-14.
4. Willemsen W, Kruitwagen R, Bastiaans B, et al. Ovarian stimulation and granulosa-cell tumour. *Lancet* 1993; 341:986-8.
5. Rossing MA, Daing JR, Weiss NS, et al. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. *N Engl J Med* 1994; 331:771-6.
6. Zhang S, Royer R, Li S, et al. Frequencies of BRCA1 and BRCA2 mutations among 1,342 unselected patients with invasive ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 121:353-7.
7. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(11):812-22.
8. Jazaeri AA. Molecular profiles of hereditary epithelial ovarian cancers and their implications for the biology of this disease. *Mol Oncol* 2009; 3(2):151-156.
9. Kindelberger DW et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: evidence for a causal relationship. *Am. J. Surg Pathol*, 2007; 31 (2): 161-9.
10. Kurman, R.J. and M. Shih le, The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol*, 2010. 34(3): p. 433-43.
11. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
12. Wei SU, Li H, Zhang B. The diagnostic value of serum HE4 and CA-125 and ROMA index in ovarian cancer. *Biomed Rep*. 2016 Jul;5(1):41-44. Epub 2016 May 19.
13. Kitajima, K., et al., Diagnostic accuracy of integrated FDG-PET/contrast-enhanced CT in staging ovarian cancer: comparison with enhanced CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2008. 35(10): p. 1912-20.
14. Allen, D.G., A.P. Heintz, and F.W. Touw. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol*, 1995. 16(5): p. 349-56.
15. Harter P, Sehouli J, Lorusso D, Reuss A, Vergote I, Marth C, et al. LION: lymphadenectomy in ovarian neoplasms – a prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J Clin Oncol*. 2017;35(suppl):abstr 5500
16. Kehoe, S., et al., Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*, 2015. 386(9990): p. 249-57.
17. Fagotti, A., et al., Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer*, 2016. 59: p. 22-33.
18. 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.
19. Burger RA, Brady MF, 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* 2011; (Suppl; Abstr 5023) ASCO 2011.
20. 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.
21. 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.

22. Du Bois A, Vergote A, Ferron G, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. DOI: 10.1200/JCO.2017.35.15 suppl.5501 Journal of Clinical Oncology 35, no. 15 suppl (May 20 2017) 5501-5501.
23. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 2012; 366 (15):1382-92.
24. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2017 Sep;18(9):1274-1284.
25. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib maintenance therapy in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer. N Engl J Med 2016; 375 (22):2154-64.
26. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. J Clin Oncol 2014; 32 (13):1302-8.

Pancreas esocrino

Carmine Pinto e AIRTUM Working Group

Oncologia Medica, Arcispedale S. Maria Nuova – IRCCS di Reggio Emilia pinto.carmine@austl.re.it

PANCREAS ESOCRINO	
Incidenza	Nel 2018 in Italia sono attesi circa 13.300 nuovi casi, circa il 3% di tutti i tumori incidenti tra maschi e femmine.
Mortalità	In Italia, secondo i dati ISTAT, nel 2015 si sono verificati 11.463 decessi per tumore del pancreas (5.528 tra gli uomini e 5.935 tra le donne).
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del pancreas in Italia è pari all'8%; non si osservano differenze significative tra le diverse aree geografiche nazionali.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni è pari al 3%.
Fattori di rischio	Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio più associato alla probabilità di sviluppare un carcinoma pancreatico. Altri fattori di rischio sono: l'obesità, la ridotta attività fisica, l'alto consumo di grassi saturi e la scarsa assunzione di verdure e frutta fresca, il consumo di alcool. Tra le patologie d'organo sono considerate condizione di rischio: la pancreatite cronica, il diabete mellito e la pregressa gastrectomia. Una storia familiare viene rilevata fino al 10% dei pazienti ed in alcuni casi rientra nel contesto di sindromi quali la sindrome di Peutz-Jeghers, la sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma, la mutazione germline del gene BRCA-2, la pancreatite ereditaria e la sindrome di Lynch. La presenza di varianti dei loci genomici dei gruppi sanguigni AB0 (in particolare nei gruppi non 0) è stata correlata ad una maggiore tendenza a sviluppare tumori pancreatici.
Diagnosi	La valutazione diagnostica e di stadiazione può richiedere l'esecuzione di ecoendoscopia, TC o RM, completati da prelievo biptico mirato; indicativa la valutazione dei livelli del CA19.9 nel sangue.
Trattamento	Nei tumori operabili è indicata la chirurgia all'occorrenza seguita da chemioterapia adiuvante; nella malattia localmente avanzata la chemioterapia può essere seguita da chirurgia per i casi che raggiungono l'operabilità o anche da chemio-radioterapia; nella malattia metastatica è indicata la chemioterapia con intento palliativo.

Fattori di rischio

Il fumo di sigaretta, anche passivo, è il fattore di rischio in assoluto più associato alla probabilità di sviluppare un carcinoma pancreatico: i fumatori presentano infatti un rischio di incidenza da doppio a triplo rispetto ai non fumatori ed è stata identificata una relazione dose-risposta e ben documentata la diminuzione del rischio in rap-

porto alla cessazione del fumo.^{1,2} La proporzione di carcinoma pancreatico attribuibile al fumo è dell'ordine del 20-30% nei maschi e del 10% nelle femmine.³ Altri fattori di rischio sono chiamati in causa per la frazione dei tumori non spiegabili dalla diffusione del fumo e di altre modalità di assunzione del tabacco: fra questi i fattori dietetici. L'obesità, la ridotta attività fisica, l'alto consumo di grassi saturi e la scarsa assunzione di verdure e frutta fresca sono correlati a un più alto rischio di contrarre la malattia.^{4,5}

È presente, anche se meno marcata, l'associazione con il consumo di alcool, mentre il rischio da consumo di caffè, proposto da alcuni studi del passato, non è stato in seguito confermato.

Tra le patologie d'organo, la pancreatite cronica è considerata una condizione di rischio per questi tumori (fino a 10 volte e più rispetto alla popolazione generale), così come il diabete mellito (1,5-2 volte) e la pregressa gastrectomia (3-5 volte).⁶ Fino al 10% dei pazienti con tumori pancreatici evidenzia una storia familiare, che in alcuni casi è possibile spiegare nel contesto di sindromi note: la sindrome di Peutz-Jeghers (rischio di oltre 100 volte),⁷ la sindrome familiare con nevi atipici multipli e melanoma (20-30 volte),⁸ la mutazione germline del gene BRCA 2 (3-10 volte),⁹ la pancreatite ereditaria (10 volte),¹⁰ e la sindrome di Lynch. Anche la presenza di varianti dei loci genomici dei gruppi sanguigni ABO (in particolare nei gruppi non 0) ha mostrato una maggiore tendenza a sviluppare tumori pancreatici.

Incidenza

Nel 2018 sono attesi circa 13.300 nuovi casi, circa il 3% di tutti i tumori incidenti tra maschi e femmine. Nelle donne oltre i 70 anni il carcinoma pancreatico è compreso tra i cinque tumori più frequenti (IV posto, 6% dei casi).^{Tabella 5-6} L'andamento temporale dell'incidenza di questa neoplasia, al netto delle variazioni di età nella popolazione, è in crescita significativa tra gli uomini (+0,4%/anno).^{Tabella 25, Figure 20A-B} Netto anche per questa malattia il gradiente Nord-Sud: rispetto all'Italia settentrionale il Centro mostra livelli di incidenza inferiori del 29% nei maschi e del 26% nelle femmine, il Sud inferiori del 25% e 28% rispettivamente.^{Tabella 15-16}

Mortalità

In Italia, secondo i dati ISTAT, nel 2015 si sono verificati 11.463 decessi per tumore del pancreas (5.528 tra gli uomini e 5.935 tra le donne).^{Tabella 8}

Il carcinoma pancreatico è la quarta causa di morte per tumore nel sesso femminile (8%) e la sesta nel sesso maschile (6%).^{Tabella 9} Nelle età centrali della vita, occupa il quarto posto tra i maschi (7%) e tra le femmine (7%).^{Tabella 10} L'andamento nel tempo fa osservare un trend sostanzialmente stabile.^{Tabella 25, Figure 20 A-B} Le Regioni del Nord mostrano livelli superiori di mortalità (22,5 casi x 100.000 abitanti/ anno negli uomini, 16,8 nelle donne) nei confronti del Centro Italia (-24% tra gli uomini e -12% tra le donne) e del Meridione (-27% e -27%).^{Tabella 17-18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del pancreas in Italia è pari all'8,1%.^{Figura 6} Non si osservano differenze significative tra le diverse aree geografiche nazionali.^{Tabella 28} La sopravvivenza a 10 anni è pari al 3%.

Prevalenza

Il relativamente ristretto numero di persone affette da questa patologia (circa 22.000, pari a meno dell'1% di tutti i pazienti oncologici, il 55% tra i maschi) è direttamente collegabile all'aggressività e alla conseguente breve sopravvivenza di questo tipo di tumore. Il 58% dei pazienti si trova infatti entro i due anni dalla diagnosi e solo il 26% oltre i 5 anni. Oltre i 75 anni di età sono complessivamente 69/100.000 abitanti le persone affette da questa patologia (52 entro i 60-74 e 18 tra i 45 e i 59 anni). Presente un gradiente Nord-Sud: 24 ogni 100.000 le persone al Nord Ovest e al Nord Est, 20 al Centro e 14 al Sud.¹¹

Diagnosi precoce

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

Terapia

Meno del 20% dei pazienti è candidabile per una chirurgia con intento "curativo", con una sopravvivenza a 5 anni intorno al 20%.¹² Nei pazienti sottoposti a chirurgia "curativa" la chemioterapia adiuvante con 5-fluorouracile/acido folinico (ESPAC-1 Study)¹³ o gemcitabina (CONKO-1 Study)¹⁴ 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).¹⁵ Una prima pubblicazione dei dati dello studio che confrontava gemcitabina/capecitabina verso la sola gemcitabina (ESPAC-4 Study), con un follow up ancora limitato, ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza del regime a due farmaci.¹⁶ Un recente studio di fase III (PRODIGE 24/CCTG PA.6) ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale del regime a 3 farmaci contenente 5-fluorouracile/acido folinico, oxaliplatino e irinotecan (FOLFIRINOX) quando confrontato con la sola gemcitabina¹⁷. L'efficacia della radiochemioterapia postoperatoria appare limitata ai pazienti con chirurgia non radicale (R1).¹³ Nella malattia metastatica il farmaco che per lungo tempo ha rappresentato il trattamento di riferimento è stata la gemcitabina, con una sopravvivenza mediana di circa 6 mesi, e con questo farmaco (che rappresenta ancora il trattamento per i pazienti non suscettibili di una terapia di combinazione a più farmaci) si sono confrontati negli studi clinici diversi regimi di chemioterapia. I regimi di combinazione cisplatino/gemcitabina o gemcitabina/oxaliplatino non hanno dimostrato in studi randomizzati un vantaggio in sopravvivenza globale rispetto alla sola gemcitabina. In uno studio di fase III della FFCD,¹⁸ il regime di combinazione a tre farmaci con 5-fluorouracile/acido folinico, oxaliplatino e irinotecan (FOLFIRINOX) ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo sia in risposte obiettive sia in sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale rispetto alla gemcitabina; questo regime può diventare un'opzione anche per il trattamento neoadiuvante in pazienti con buon performance status. Nello studio di fase III IMPACT, l'associazione di nab-paclitaxel e gemcitabina confrontata con la sola gemcitabina ha dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza globale di 2,1 mesi.¹⁹ Nello studio di fase III MAESTRO l'evofosfamide in combinazione con la gemcitabina

non ha mostrato vantaggi in sopravvivenza rispetto alla sola gemcitabina²⁰. L'irinotecan nanoliposomiale in combinazione con acido folinico/5-fluorouracile confrontato con il solo acido folinico/5-fluorouracile ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza in pazienti sottoposti a una precedente linea di chemioterapia contenente gemcitabina (NAPOLI-1 Study).²¹

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.²² Nei successivi studi di fase III, che hanno valutato la combinazione di gemcitabina con farmaci biologici (cetuximab, bevacizumab, aflibercept, axitinib, sorafenib, masitinib) rispetto alla sola gemcitabina, non è stato evidenziato alcun vantaggio in sopravvivenza con l'introduzione del farmaco biologico.²³⁻²⁵

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, 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. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
12. AIOM, Linea Guida, Carcinoma del pancreas esocrino, 2015, www.aiom.it
13. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:1200-10.
14. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: A randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 297:267-77.
15. Neoptolemos JP, Stocken DD, Basi 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.
16. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389:1011-1024.
17. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al: Unicancer GI PRODIGE 24/CCTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. *J Clin Oncol* 2018; 36, Suppl, LBA 4001
18. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1817-25.
19. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, et al. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107 (2). pii: dju413. doi: 10.1093/jnci/dju413. Print 2015 Feb.

20. Van Cutsem E, Lenz HJ, Furuse J, et al. MAESTRO: A randomized, double-blind phase III study of evofosfamide (Evo) in combination with gemcitabine (Gem) in previously untreated patients (pts) with metastatic or locally advanced unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). J Clin Oncol 2016; 34, Suppl 15, Abstract 4007
21. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2016; 387:545-57.
22. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. J Clin Oncol 2007; 25:1960-6.
23. Philip PA, Benedetti J, Cortes CL, et al. Phase III study comparing gemcitabine plus cetuximab versus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: Southwest Oncology Group-Directed Intergroup Trial S0205. J Clin Oncol 2010; 28:3605-10.
24. 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.
25. Kindler HL, Ioka T, Richel DJ, et al. Axitinib plus gemcitabine versus placebo plus gemcitabine in patients with advanced pancreatic adenocarcinoma: a double-blind randomized phase III study. Lancet Oncol 2011; 12:356-62.

Polmone

Giuseppe Altavilla¹, Massimo Di Maio² e AIRTUM Working Group

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

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

POLMONE	
Incidenza	Nel 2018 sono attese in Italia circa 41.500 nuove diagnosi di tumore del polmone, delle quali oltre il 30% nel sesso femminile.
Mortalità	Nel 2015 sono state registrate in Italia 33.836 morti per tumore del polmone.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del polmone in Italia è pari al 16%, condizionata negativamente dalla grande proporzione di pazienti diagnosticati in stadio avanzato.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con tumore del polmone in Italia è pari al 12% (11% tra gli uomini e 15% tra le donne).
Fattori di rischio	Il fumo di sigaretta è il più rilevante fattore di rischio per il carcinoma del polmone: ad esso, infatti, è attribuibile l'85-90% di tutti i tumori polmonari. Il rischio aumenta con il numero delle sigarette fumate e con la durata dell'abitudine al fumo. La sospensione del fumo di sigaretta determina una forte riduzione del rischio.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i>
Trattamento	nel sito www.aiom.it

Fattori di rischio

Il fumo di sigaretta è senza dubbio il più rilevante fattore di rischio per l'insorgenza di un carcinoma del polmone: ad esso, infatti, è attribuibile l'85-90% di tutti i tumori polmonari. Come dimostrato da importanti studi epidemiologici, il rischio aumenta con il numero delle sigarette fumate e con la durata dell'abitudine al fumo. Il rischio

relativo dei fumatori rispetto ai non fumatori è aumentato di circa 14 volte e aumenta ulteriormente fino a 20 volte nei forti fumatori (oltre le 20 sigarette al giorno). Importanti studi hanno anche dimostrato che la sospensione del fumo di sigarette produce nel tempo una forte riduzione del rischio.¹ Naturalmente, quanto più precoce è l'interruzione del fumo, tanto più il rischio si abbassa avvicinandosi a quello dei non fumatori, ma occorre sottolineare che non è mai troppo tardi, in quanto anche la sospensione dopo molti anni di fumo comporta un beneficio in termini di riduzione del rischio.

I non fumatori esposti al fumo passivo (vale a dire l'inalazione involontaria di sostanze provenienti dal fumo di altre persone) presentano un aumento del rischio relativo di ammalare di tumori del polmone nel corso della loro vita. Le sigarette elettroniche, che consistono in un dispositivo a batteria che vaporizza una soluzione spesso contenente nicotina, hanno acquisito rapidamente popolarità negli ultimi anni. Al momento non ci sono dati definitivi sulla sicurezza delle sigarette elettroniche (per quanto il loro effetto sia ragionevolmente meno dannoso rispetto alle sigarette tradizionali) e sulla loro efficacia come metodo per smettere di fumare. Va sottolineato, comunque, che le sigarette elettroniche potrebbero anche rappresentare un possibile strumento di induzione e avvicinamento al fumo di sigaretta per chi non fuma, specialmente tra i giovanissimi.

Esposizioni ambientali o professionali a radon, asbesto e metalli pesanti quali cromo, cadmio e arsenico producono un incremento del rischio. L'esposizione al particolato atmosferico e all'inquinamento atmosferico è stata classificata dalla IARC (International Agency for the Research on Cancer) come cancerogena per l'uomo. Lo studio ESCAPE ha identificato un aumento significativo del rischio di insorgenza di tumore al polmone del 22% per aumenti di ogni 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM10 e del 18% per aumenti di ogni 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ di PM2.5. Incrementi maggiori del rischio sono stati documentati per il tipo istologico adenocarcinoma (+51% e + 55% per PM10 e per PM2.5), un istotipo di tumore del polmone più diffuso nei non fumatori.^{2,3}

Ulteriori fattori di rischio sono rappresentati dai processi infiammatori cronici quali la tubercolosi. Il ruolo della predisposizione genetica e in particolare dei polimorfismi genici è stato argomento di studio negli ultimi anni: va sottolineato però che, pur essendo presente in una minoranza di casi una componente ereditaria, rimane, in ogni caso, preponderante il peso del fumo, dei fattori occupazionali e ambientali.⁴

Incidenza

Nel 2018 sono attese in Italia oltre 41.500 nuove diagnosi di tumore del polmone, delle quali oltre il 30% inciderà nel sesso femminile. Esse rappresenteranno l'11% di tutte le nuove diagnosi di tumore nella popolazione generale e, più in particolare, il 14% di queste nei maschi e l'8% nelle femmine.^{Tabella 5-6} Si calcola che attualmente 1 uomo su 10 e una donna su 34 possa sviluppare un tumore del polmone nel corso della vita.^{Tabella 4} Nel nostro Paese le neoplasie del polmone nei maschi, nel periodo 2010-2014, sono state leggermente più frequenti nelle Regioni settentrionali (108,9 casi/100.000 abitanti) rispetto a quelle centrali (99,8 casi/100.000 abitanti) e a quelle meridionali (104,2/100.000 abitanti). Nelle donne, invece, il divario di incidenza fra le Regioni settentrionali e quelle meridionali è molto più marcato, con un tasso di

36,2 casi/100.000 abitanti al Nord, di 31,1/100.000 abitanti al Centro e di 22,0/100.000 abitanti al Sud.^{Tabella 15-16} I casi diagnosticati nel periodo 2010-2014 con conferma citologica costituiscono circa tre quarti della casistica: di questi il 40% è rappresentato da adenocarcinomi (34% tra gli uomini e 50% tra le donne), il 21% da carcinomi squamosi (25% tra gli uomini e 12% tra le donne), il 12% da tumori a piccole cellule, il 2% da tumori a grandi cellule, la quota restante da altre e non specificate morfologie. Il tumore del polmone è relativamente meno frequente fra i maschi con età inferiore a 50 anni (circa il 5% di tutte le diagnosi di tumore). Esso rappresenta il secondo tumore per incidenza, dopo i carcinomi della prostata, sia nei soggetti fra i 50 e i 69 anni (14%) sia in quelli al di sopra dei 70 anni (17%). Nelle donne è molto raro prima dei 50 anni (2% di tutte le diagnosi di tumore), è la terza neoplasia sia fra i 50 e i 69 anni (7%) sia al di sopra dei 70 anni (7%).^{Tabella 7}

Le tendenze temporali di queste lesioni riflettono chiaramente gli andamenti del principale fattore di rischio (il fumo di sigaretta) in funzione di determinanti sociali e di genere. Al netto degli effetti legati all'invecchiamento della popolazione, si registra una marcata diminuzione di incidenza negli uomini (in relazione ad una altrettanto marcata riduzione dell'abitudine al fumo), pari a -1,6%/anno negli anni più recenti. A questa tendenza fa purtroppo riscontro un aumento dei nuovi casi tra le donne (+1,7%/anno dal 2006 al 2014).^{Tabella 25, Figure 21 A-B}

Mortalità

Nel 2015 sono state registrate in Italia 33.836 morti per tumore del polmone (ISTAT). Nel corso della vita, un uomo ogni 11 e una donna ogni 46 corrono, secondo gli attuali dati, il rischio di morire per tumore del polmone.^{Tabelle 8-11} Il tumore del polmone rappresenta la prima causa di morte per tumore nei maschi (il 26% del totale delle morti oncologiche) e la terza causa nelle donne, dopo mammella e colon-retto (11% del totale delle morti oncologiche).^{Tabella 9} Tra gli uomini, il tumore del polmone è al primo posto tra le cause di morte oncologica in tutte le fasce di età, essendo responsabile del 15% dei decessi per tumore tra i giovani (0-49 anni), del 29% tra gli adulti (50-69 anni) e del 25% tra gli ultrasessantenni. Nelle donne, è la seconda causa di morte per neoplasia nelle fasce di età 0-49 e 50-69 anni (rispettivamente il 9% e il 15%) e la terza causa nelle ultrasessantenni (10%).^{Tabella 10} I tassi di mortalità osservati nelle varie aree geografiche nazionali non evidenziano nei maschi un marcato gradiente Nord-Sud con un tasso per 100.000 abitanti di 96,5 al Nord, di 88,2 al Centro e di 86,7 al Sud; tra le donne si osserva un moderato gradiente Nord-Sud, con un tasso per 100.000 abitanti rispettivamente del 27,6, 23,5 e 16,4.^{Tabelle 17-18} Anche per la mortalità come per l'incidenza, l'analisi degli andamenti temporali conferma un decremento nei maschi (-1,9%/anno nel periodo più recente) e un costante incremento nelle femmine (+0,7%/anno nel periodo 2003-2018). Così come per l'incidenza, anche questo dato è da porre in relazione al diverso andamento dell'abitudine al fumo nei due sessi negli ultimi due decenni.^{Tabella 25, Figure 21 A-B}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del polmone in Italia è pari a 15,8%.^{Figura 6} Pur rimanendo nell'ambito di valori deludenti, presenta valori leggermen-

te migliori tra i pazienti più giovani, passando da 29,3% tra 15 e 44 anni a 8,1% tra i più anziani (75+).^{Tabella 20}

Non si registrano differenze significative nella sopravvivenza a 5 anni nelle varie aree del nostro Paese, con percentuali del 16%, 15%, 15% e 13% fra i maschi e del 20%, 19%, 19% e 18% fra le donne, rispettivamente nelle regioni del Nord-Ovest, Nord-Est, Centro e Sud (dati standardizzati per età).^{Tabella 28}

Prevalenza

In considerazione della frequente diagnosi in stadio avanzato e della limitata efficacia dei trattamenti, il tumore del polmone rimane ancora oggi una neoplasia a prognosi particolarmente sfavorevole e pertanto poco contribuisce, in percentuale, alla composizione dei casi prevalenti. Complessivamente è stato stimato che nel 2018 vivano in Italia 104.000 persone con tumore del polmone, pari al 3% di tutti i pazienti con diagnosi di neoplasia. Di esse 67.000 sono maschi (il 4% di tutti i malati di tumore) e 37.000 femmine (il 2% di tutte le malate di tumore). Come conseguenza della prognosi di queste neoplasie, il 38% dei pazienti si trova nei primi due anni dopo la diagnosi (59% entro i 5 anni), mentre solo il 13% ha superato i 15 anni di storia clinica. Per quanto riguarda i maschi, si tratta inoltre di persone prevalentemente di età superiore ai 75 anni, con una proporzione di 1.080 casi ogni 100.000 abitanti. Nelle donne le maggiori proporzioni si riscontrano oltre i 60 anni (199 casi/100.000 nella fascia 65-74 anni, 225 tra le ultrasettantacinquenni) rispetto alle età più giovani (69/100.000 tra i 45 e i 59 anni). In relazione soprattutto alle differenze di incidenza, si riscontrano inoltre differenze territoriali, con 255 casi ogni 100.000 abitanti tra i maschi e 102 tra le femmine nel Nord-Ovest d'Italia, 225 e 94 nel Nord-Est, 222 e 74 nel Centro e 167 e 44 nel Sud-Isole.⁵

Diagnosi precoce

Alcuni esami diagnostici di semplice esecuzione, quali la radiografia del torace e l'esame citologico dell'espettorato, quando utilizzati con finalità di screening (vale a dire in soggetti apparentemente sani, senza alcun sintomo o segno di malattia), hanno dimostrato una scarsa sensibilità e non sono stati capaci di produrre una significativa riduzione della mortalità.^{6,7} Numerosi studi condotti in pazienti ad alto rischio, età superiore a 50 anni e forti fumatori, hanno prodotto promettenti risultati nell'individuazione di piccole neoplasie polmonari in pazienti asintomatici con l'utilizzo della TC spirale, determinando un maggior numero di pazienti operati in stadio precoce.⁸ Uno studio intrapreso nel 2002 dal National Cancer Institute statunitense (National Lung Screening Trial) ha randomizzato 53.000 forti fumatori ad essere sottoposti per tre anni consecutivi a una TC spirale o a una radiografia standard del torace. Lo studio è stato interrotto nel 2010, prima del previsto, quando i risultati hanno, per la prima volta, evidenziato una riduzione del 20% del rischio di morte nei partecipanti sottoposti alla TC spirale.⁹ Le conclusioni dello studio sono estremamente incoraggianti, ma non ancora sufficienti per raccomandare, nella realtà italiana, la TC spirale come procedura di screening di routine nei forti fumatori. Nei pazienti a rischio elevato (età superiore a 50 anni, oltre 20 sigarette al giorno e lunga esposizione al fumo) dovrebbe essere presa in considerazione la partecipazione a studi clinici o programmi di screening condot-

ti presso istituzioni con elevato volume e adeguata esperienza. Dagli studi ancora in corso, in particolare in Europa, si attendono risposte su varie questioni aperte, come la valutazione dei costi e benefici dell'esame, il tasso di falsi positivi e il peso della "sovradiagnosi" e degli effetti collaterali dello screening. Per restringere la popolazione da sottoporre a TC periodica e migliorare la predittività del test, sono stati recentemente indicati nuovi criteri di selezione dei pazienti da sottoporre a screening¹⁰ e in futuro si potrà probabilmente ricorrere anche a nuovi strumenti diagnostici, come l'analisi dei gas respiratori e dei marcatori presenti nel sangue e in altri campioni biologici.

Terapia

Le scelte terapeutiche per i pazienti con neoplasia polmonare sono determinate dalle caratteristiche cliniche del paziente, dal tipo istologico (a piccole cellule o non a piccole cellule), dalle caratteristiche molecolari e dallo stadio (estensione di malattia), e sono rappresentate dalla chirurgia, dalla radioterapia e dalla terapia medica. Quest'ultima si avvale oggi non solo di farmaci chemioterapici, ma anche di farmaci immunoterapici di nuova generazione e, in casi opportunamente selezionati, di farmaci a bersaglio molecolare.

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

La chirurgia è il trattamento di scelta per i tumori in stadio iniziale; l'utilizzo di chemioterapia adiuvante (vale a dire somministrata dopo l'intervento chirurgico) si è dimostrato efficace nel determinare un incremento (modesto ma significativo) della sopravvivenza dei pazienti operati. La radioterapia è impiegata con intento curativo nei pazienti con tumori localizzati non candidabili alla chirurgia, ma anche in quelli con malattia localmente avanzata (quindi non operabile), in associazione alla chemioterapia.¹¹ Recentemente, risultati molto interessanti sono stati ottenuti nei casi sottoposti a chemioterapia e radioterapia per malattia localmente avanzata, mediante l'impiego di un farmaco immunoterapico, il durvalumab, che impiegato come terapia di "mantenimento" dopo il controllo di malattia ottenuto con la chemio-radioterapia, ha consentito di migliorare significativamente l'andamento della malattia.¹²

Per i pazienti con malattia in stadio avanzato, a causa della presenza di metastasi, il trattamento standard è rappresentato da una terapia farmacologica: fino a qualche anno fa, l'unico trattamento efficace era la chemioterapia, mentre oggi, in base alle caratteristiche di malattia, alcuni casi possono essere trattati con immunoterapia o con farmaci a bersaglio molecolare. Nel 2008, una metanalisi ha confermato quanto già era emerso negli ultimi anni dello scorso secolo, cioè che la chemioterapia produce un incremento statisticamente significativo della sopravvivenza rispetto alla sola terapia di supporto nei pazienti affetti da tumore del polmone in fase metastatica.¹³ Nel dettaglio, nei pazienti che sulla base delle caratteristiche di malattia non sono candidati a ricevere immunoterapia oppure un farmaco a bersaglio molecolare, la chemioterapia (in particolare con l'associazione di cisplatino o carboplatino con un secondo farmaco di cosiddetta "nuova generazione": gemcitabina, pemetrexed, docetaxel, paclitaxel, vinorelbina) è l'attuale standard di trattamento nei pazienti con Performance Status 0-1 secondo la scala ECOG (vale a dire senza sintomi o con sintomi che comunque non costringano il paziente a letto). Nei casi in condizioni cliniche più compromesse,

la scelta del miglior trattamento deve essere valutata caso per caso, al fine di evitare che gli effetti tossici della terapia siano maggiori del potenziale beneficio ad essa associato. La chemioterapia determina, indipendentemente da quale secondo farmaco si associ al platino, risposte obiettive intorno al 30-35%, sopravvivenza mediana libera da progressione intorno ai cinque mesi e sopravvivenza mediana fra gli otto e i dodici mesi.¹⁴ Uno studio randomizzato che confrontava 2 diverse combinazioni (cisplatino + gemcitabina e cisplatino + pemetrexed) ha confermato l'efficacia sovrapponibile dei due regimi, in termini di efficacia, nell'intera popolazione di pazienti in studio. Tuttavia, la combinazione di cisplatino e pemetrexed dimostrava una maggior efficacia nei pazienti con tumore a istologia non squamosa, mentre la combinazione di cisplatino e gemcitabina dimostrava una maggior efficacia nei pazienti con tumore ad istologia squamosa.¹⁵

Il bevacizumab, anticorpo monoclonale diretto contro il VEGF (fattore di crescita che stimola l'angiogenesi, vale a dire la formazione di nuovi vasi sanguigni), è stato registrato per l'utilizzo nei tumori non squamosi in combinazione con la chemioterapia con carboplatino e paclitaxel, a seguito di uno studio che ha dimostrato come l'aggiunta del bevacizumab sia associata a un incremento di circa due mesi della sopravvivenza mediana rispetto alla sola chemioterapia.¹⁶

In seguito ai risultati positivi di uno studio randomizzato,¹⁷ è possibile prendere in considerazione, per i pazienti con tumore ad istologia non squamosa che abbiano completato quattro cicli di chemioterapia con cisplatino e pemetrexed e nei quali la malattia sia controllata dal trattamento, la cosiddetta terapia di mantenimento (vale a dire prosecuzione del trattamento con il solo pemetrexed).

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

È stato dimostrato che la presenza di mutazioni, in particolare a livello dell'esone 19 o 21, del gene codificante per l'EGFR (il recettore per il fattore di crescita dell'epidermide) predice elevate percentuali di risposta (intorno al 70% dei casi) e sopravvivenze mediane superiori a 20 mesi con l'utilizzo di inibitori orali di tirosinchinasi.^{18,19} Tali mutazioni, particolarmente frequenti in pazienti asiatici, donne, non fumatori e con adenocarcinoma, sono state riscontrate in circa il 10-15% dei pazienti italiani. Studi randomizzati hanno confrontato uno dei suddetti inibitori orali di tirosinchinasi (gefitinib, erlotinib o afatinib) alla chemioterapia standard a base di platino, come trattamento di prima linea nei pazienti con mutazione del gene per EGFR. È stato dimostrato un aumento statisticamente e clinicamente significativo della percentuale di risposta obiettiva e della sopravvivenza libera da progressione nei pazienti trattati con gli inibitori di tirosinchinasi, affermando il ruolo di questi farmaci come trattamento di prima linea nei pazienti con le mutazioni attivanti.²⁰⁻²²

Va sottolineato che, per i casi caratterizzati da mutazione di EGFR, negli ultimi anni sono stati ottenuti importanti risultati con farmaci sperimentali capaci di ottenere risposte e controllo di malattia anche dopo il fallimento della precedente terapia con i farmaci descritti sopra (gefitinib, erlotinib e afatinib nel caso di EGFR, crizotinib nel caso di ALK). Ad esempio, l'osimertinib, inibitore di EGFR, si è dimostrato efficace nei casi caratterizzati da mutazione di EGFR che falliscano la precedente terapia con uno degli inibitori, purché al momento della progressione di malattia sia riscontrata, a livello delle cellule tumorali, una ulteriore, particolare mutazione ("T790M").²³

Analogamente ad EGFR, la presenza del gene di fusione ALK-EML4, presente in circa il 4% dei pazienti con tumore del polmone non a piccole cellule (soprattutto adenocarcinomi) codifica per un recettore costitutivamente attivato. Il crizotinib, un inibitore di tirosinchinasi, è stato il primo farmaco a dimostrare elevata efficacia nei casi caratterizzati da tale alterazione molecolare, producendo risposte obiettive intorno al 60% e sopravvivenze libere da progressione (PFS) intorno ai 10 mesi nei pazienti con la fusione ALK-EML4.²⁴ Il crizotinib ha per primo dimostrato di essere migliore della chemioterapia di seconda linea (pemetrexed o docetaxel) in termini di risposte obiettive e sopravvivenza libera da progressione.²⁵ Successivamente, il medesimo farmaco ha anche dimostrato, nei pazienti selezionati per la presenza di traslocazione di ALK, di essere nettamente migliore della chemioterapia di prima linea (cisplatino o carboplatino + pemetrexed).²⁶ Sulla base di tali importanti studi, i pazienti con traslocazione di ALK sono quindi oggi candidati a ricevere, come primo trattamento per la malattia metastatica, non la chemioterapia ma il crizotinib.

È importante ricordare che, per i casi di tumore del polmone ALK positivi, sono stati recentemente sviluppati (e sono disponibili in alcuni casi per l'impiego nella pratica clinica, oppure mediante accesso a sperimentazioni cliniche) numerosi nuovi farmaci (alectinib, ceritinib, lorlatinib, brigatinib). In molti casi, questi farmaci funzionano anche nei casi che siano stati già trattati con un altro inibitore. Di conseguenza, l'eventuale accesso a sperimentazioni cliniche e la futura disponibilità di ulteriori farmaci nella pratica clinica stanno aumentando in maniera rilevante le possibilità terapeutiche per tali pazienti. Crizotinib ha dimostrato elevata attività anche nei casi caratterizzati dal riarrangiamento del gene ROS-1, che risulta presente in una percentuale molto limitata (1% circa) dei casi di adenocarcinoma.

Recentemente sono stati ottenuti, anche nel tumore del polmone, risultati molto rilevanti con l'impiego di farmaci immunoterapici di nuova generazione, che agiscono stimolando l'attivazione del sistema immunitario del paziente contro le cellule tumorali. Uno di questi farmaci (il pembrolizumab, anticorpo monoclonale anti-PD1) ha dimostrato maggiore efficacia rispetto alla chemioterapia a base di platino, quando impiegato nei casi caratterizzati da elevata espressione, a livello delle cellule tumorali, di uno specifico marcatore (PD-L1).²⁷ Sulla base di tale importante risultato, la determinazione dell'espressione di PD-L1 sul tessuto tumorale è diventata un esame essenziale per la scelta del miglior trattamento farmacologico di prima linea, nei casi che non hanno alterazioni molecolari (EGFR o ALK) candidate a ricevere un farmaco a bersaglio molecolare. I casi con espressione elevata di PD-L1, se non ci sono situazioni cliniche che controindichino l'impiego dell'immunoterapia, sono candidati a ricevere tale trattamento, mentre per i casi con espressione bassa o assente di PD-L1 la chemioterapia rimane il trattamento standard. I farmaci immunoterapici hanno comunque un possibile ruolo anche dopo il fallimento del trattamento di prima linea, anche nei casi senza elevata espressione di PD-L1. In particolare, il nivolumab (anticorpo monoclonale anti-PD1) è stato il primo farmaco di tale classe a dimostrare un prolungamento della sopravvivenza quando impiegato come trattamento di seconda linea, sia nei pazienti con tumore del polmone ad istologia squamosa²⁸ sia nei pazienti con tumore ad istologia non squamosa.²⁹ Successivamente, anche altri farmaci immunoterapici (pembrolizumab,³⁰ atezolizumab³¹) hanno dimostrato efficacia quando impie-

gati come trattamento di seconda linea. Sono numerose, peraltro, le sperimentazioni cliniche attualmente in corso con i farmaci di questa classe, e i risultati di tali studi contribuiranno a definire l'esatta collocazione di tali farmaci nella strategia terapeutica del tumore del polmone.

Tumori a piccole cellule (small cell lung cancer)

Circa il 90% dei pazienti con tumori a piccole cellule si presenta con malattia localmente avanzata o metastatica. Per questo motivo la chirurgia trova applicazione solo in casi accuratamente selezionati e la chemioterapia da sola o in associazione alla radioterapia rappresenta il trattamento di scelta. La combinazione delle due ultime metodiche trova indicazione nei pazienti con tumore limitato al torace, nei quali l'irradiazione craniale profilattica diminuisce la frequenza delle metastasi encefaliche. Una sopravvivenza libera da malattia superiore a cinque anni è raggiungibile nel 10% di questi pazienti. In quelli con malattia metastatica la chemioterapia con cisplatino (o carboplatino) ed etoposide rappresenta ancora oggi lo standard, determinando un elevato tasso di remissioni di malattia e una sopravvivenza mediana che si attesta intorno ai 7-10 mesi.³²

BIBLIOGRAFIA

1. Humphrey EW, et al. The American Cancer Society Textbook of Clinical Oncology. 1995; 220-35.
2. IARC Monographs: Vol. 109: Outdoor air pollution; <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol.109/mono109.pdf>
3. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol* 2013; 14:813-22.
4. Yokota J, et al. Genetic basis for susceptibility to lung cancer: Recent progress and future directions. *Adv Cancer Res* 2010; 109:51-72.
5. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
6. Flehinger BJ, et al. Current status of screening for lung cancer. *Chest* 3. Surg Clin North Am 1994; 4:1.
7. Oken MM, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* 2011; 366:1865-87.
8. Boiselle PM. Computed tomography screening for lung cancer. *JAMA* 2013; 309:1163-70.
9. The National Lung Screening Trial Research Team. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011; 365:395-409.
10. Tammamagi MC, et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med* 2013; 368:728-36.
11. Schrumph DS, et al. Non small cell lung cancer. In: De Vita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer: principles & practice of oncology*, 9e, 2011; 75:799-847.
12. Antonia SJ, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017; 377:1919-1929.
13. NSCLC Meta-Analyses Collaborative Group. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. *J Clin Oncol* 2008; 26:4617.
14. Schiller JH, et al. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346:92-8.
15. Scagliotti GV, et al. Treatment-by-histology interaction analyses in three phase III trials show superiority of pemetrexed in nonsquamous non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2011; 6:64-70.
16. Paz Ares, et al. PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31:2895-902.
17. Sandler A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:2542-50.
18. Morita S, et al. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res* 2009; 15:4493-8.
19. Rosell R, et al. Screening for Epidermal Growth Factor Receptor Mutations in Lung Cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:958-67.
20. 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.

21. Rosell R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012; 13:239-46.
22. Sequist LV, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutation. *J Clin Oncol* 2013; 31:3327-34.
23. Kwak EL, et al. Anaplastic lymphoma kinase inhibition in non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2010; 363:1693-703.
24. Shaw AT, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2013; 368:2385-94.
25. Solomon BJ, et al. First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2014; 371:2167-77.
26. Mok TS, et al. AURA3 Investigators. Osimertinib or platinum-pemetrexed in EGFR T790M-positive lung cancer. *N Engl J Med* 2017; 376 (7):629-40.
27. Brahmer J, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (2):123-35.
28. Borghaei H, et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2015; 373 (17):1627-39.
29. Herbst RS, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387 (10027):1540-50.
30. Rittmeyer A, et al. OAK Study Group. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389 (10066):255-65.
31. Reck M, et al. KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016; 375 (19):1823-33.
32. Krug LM, et al. Small cell and neuroendocrine tumors of the lung. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's. *Cancer: principles & practice of oncology*, 9e, 2011; 76:848-70.

Prostata

Giuseppe Tonini¹, Francesco Pantano², Michele Iuliani³, Giulia Ribelli⁴, Sonia Simonetti⁵, Daniele Santini⁶ e AIRTUM Working Group

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

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

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

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

⁵ UOC Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma - s.simonetti@unicampus.it

⁶ UOC Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma - d.santini@unicampus.it

PROSTATA	
Incidenza	Il tumore della prostata è la neoplasia più frequente tra i soggetti di sesso maschile. Per il 2018 sono attesi circa 35.000 nuovi casi.
Mortalità	Nel 2015 si sono osservati 7.196 decessi per cancro prostatico (ISTAT).
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni degli uomini con tumore della prostata in Italia è pari a 91%. Per i pazienti in vita dopo 1 e 5 anni l'aspettativa di vita si mantiene stabile.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni degli uomini con tumore della prostata in Italia è pari a 90%.
Fattori di rischio	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 di casi (<15%).
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare
Trattamento	<i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it

Fattori di rischio

Il carcinoma prostatico è divenuto, nell'ultimo decennio, il tumore più frequente nella popolazione maschile dei Paesi occidentali. Alla base di questo fenomeno, più che la presenza di fattori di rischio, c'è la maggiore probabilità di diagnosticare tale malattia, che è presente in forma latente nel 15-30% dei soggetti oltre i 50 anni e in circa il 70% degli ottantenni.¹

Nell'ultimo decennio, la diffusione del dosaggio dell'antigene prostatico specifico (PSA) 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 di casi (<15%).^{2,3} Allo stato attuale, mentre è in discussione l'attuazione dello screening organizzato, esistono evidenze sufficienti che attribuiscono a questa pratica un'elevata quantità di sovradiagnosi.⁴

Incidenza

Il tumore della prostata è attualmente la neoplasia più frequente tra i soggetti di sesso maschile ^{Tabella 6} e rappresenta oltre il 20% di tutti i tumori diagnosticati a partire dai 50 anni di età.^{Tabella 7} L'incidenza del carcinoma prostatico ha mostrato un trend in crescita fino al 2003, in concomitanza della maggiore diffusione del test del PSA quale strumento per la diagnosi precoce dei casi prevalenti, e successivamente un andamento in diminuzione^{Tabella 25, Figura 27} (-1,4%/anno). Per il 2018 sono attesi circa 35.000 nuovi casi.^{Tabella 5} Come per altre neoplasie è presente un gradiente Nord-Sud tra le diverse Regioni italiane: rispetto ai 144,4 casi/anno tra residenti del Nord-Italia, le regioni del Centro registrano un meno 3% (140,0/100.000) e quelle del Sud meno 25% (109,0/100.000),^{Tabella 15-16} dato anch'esso riferibile alla diversa distribuzione geografica di molteplici fattori, *in primis* la diffusione del test PSA.

Mortalità

Nel 2015 si sono osservati 7.196 decessi per cancro prostatico (ISTAT),^{Tabella 8} pur considerando che le comorbidità generalmente presenti nelle persone anziane possono rendere complesso separare i decessi avvenuti *per* tumore della prostata da quelli *con* tumore della prostata. In considerazione della diversa aggressività delle differenti forme tumorali, il carcinoma prostatico, pur trovandosi al primo posto per incidenza, occupa il terzo posto nella scala della mortalità (8% sul totale dei decessi oncologici), nella quasi totalità dei casi riguardanti maschi al di sopra dei 70 anni.^{Tabella 9-10} Si tratta comunque di una causa di morte in costante diminuzione (-1,9% per anno) da oltre un ventennio.^{Tabella 25, Figura 27} 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, si osservano solo lievi differenze di mortalità per questa neoplasia fra le varie aree del Paese, con livelli assestati sui 30/35 decessi ogni 100.000 abitanti/anno, leggermente superiori nel Meridione.^{Tabella 17-18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni degli uomini con tumore della prostata in Italia è pari a 91,4%. ^{Tabella 19} Presenta valori elevati tra i pazienti più giovani, passando da un massimo di 96,4% tra 65 e 74 anni ad un minimo di 52,1% tra i più anziani (85+).

Per i pazienti in vita dopo 1 e 5 anni l'aspettativa di vita si mantiene stabile. Il principale fattore correlato a questa tendenza temporale è dato dall'anticipazione diagnostica e dalla progressiva diffusione dello screening "spontaneo", comportante evidentemente una quota di sovradiagnosi, peraltro con distribuzione disomogenea sul territorio nazionale. A ciò è ascrivibile per la sopravvivenza il gradiente Nord-Sud presente nel Paese (intorno al 92% al Nord, al 91% al Centro e 88% al Sud, dati standardizzati per età). ^{Tabella 28} La sopravvivenza a 10 anni degli uomini con tumore della prostata in Italia è pari a 90%.

Prevalenza

In Italia si stima siano presenti quasi 458.000 persone con pregressa diagnosi di carcinoma prostatico, circa il 30% dei maschi con tumore e quasi il 14% di tutti i pazienti (tra maschi e femmine) presenti nel Paese. Il 55% di queste diagnosi è stato formulato da meno di 5 anni, il 14% da più di 10 anni e, data la biologia della malattia, la maggior parte dei casi viene riscontrata nell'età più avanzata (6.811 casi ogni 100.000 ultrasettantacinquenni). In quanto effetto combinato dell'incidenza (alta e dipendente in gran parte da forme di screening opportunistico) e della mortalità (sensibilmente più bassa e in progressivo calo), la quota di gran lunga maggiore di questi pazienti è presente al Nord (1.428 casi ogni 100.000 abitanti nel Nord-Ovest, 1.395 nel Nord-Est) rispetto al Centro (1.015) e al Sud (588),⁵ in cui è costituita da prevalenza a breve termine, evidenziando situazioni molto differenziate rispetto alla richiesta di prestazioni sanitarie e più in generale di strategie di gestione in Sanità pubblica.

Diagnosi precoce

La maggior parte dei carcinomi della prostata è diagnosticata prima dello sviluppo dei sintomi attraverso lo screening spontaneo con il dosaggio del PSA e l'esame digito-rettale, l'ecografia prostatica e la biopsia sotto guida ecografica. Nella fase iniziale il carcinoma della prostata è in genere asintomatico. Con il progredire della malattia loco-regionale i sintomi più frequenti sono: 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 e il lento accrescimento nel corso della vita del paziente di molti tumori prostatici, una terapia specifica non sempre sarebbe indicata: in conseguenza di ciò esiste il pericolo di sovratrattamento e di esposizione al rischio degli ef-

fetti collaterali delle terapie stesse. Due importanti trial randomizzati per lo screening del carcinoma della prostata con PSA sono stati completati. Lo studio nordamericano (PLCO) non ha evidenziato un beneficio sulla mortalità dello screening,⁶ mentre lo studio europeo (ERSPC)⁷ ha dimostrato una riduzione del 20% del rischio di morte per carcinoma della prostata tra gli uomini invitati a sottoporsi allo screening rispetto a quelli non invitati, anche se a prezzo di un'eccessiva sovradiagnosi.

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: sorveglianza attiva, chirurgia o radioterapia⁸.

La sorveglianza attiva comporta il semplice monitoraggio del decorso della malattia, con la possibilità di intervenire in caso di progressione tumorale. Si tratta di un approccio spesso proposto a pazienti che hanno una malattia a basso rischio e/o una limitata aspettativa di vita. Il programma di monitoraggio prevede la valutazione del PSA ogni 3-6 mesi, l'esplorazione digitale ogni 6-12 mesi e comporta anche l'eventuale ricorso a biopsie aggiuntive.

L'intervento di prostatectomia radicale prevede l'asportazione della prostata, dei tessuti vicini e dei linfonodi regionali, al fine di determinare l'eventuale interessamento metastatico. Sono possibili diversi approcci, che comprendono la chirurgia convenzionale e la chirurgia mini-invasiva laparoscopica. La chirurgia *nerve sparing* viene effettuata quando possibile per aumentare la probabilità di preservare una normale funzione sessuale.

Il trattamento radioterapico può essere effettuato mediante due differenti modalità: con radioterapia a fasci esterni oppure con brachiterapia. Nel caso di radioterapia a fasci esterni, il paziente riceve le radiazioni da una sorgente esterna in 8-9 settimane. La radioterapia conformazionale e la radioterapia ad intensità modulata permettono una distribuzione di dose limitata al volume bersaglio con conseguente risparmio dei tessuti sani circostanti, rendendo 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 possono inoltre essere raccomandate l'irradiazione dei linfonodi pelvici e/o la terapia di deprivazione androgenica insieme all'irradiazione a fasci esterni della prostata. La brachiterapia in molti centri prevede il posizionamento di piccoli "pellets" (a volte indicati come semi) nel tessuto prostatico; tali impianti permanenti a basse dosi gradualmente rilasciano radiazioni nel corso del tempo. Il trattamento con sola brachiterapia può essere indicato per i carcinomi a basso rischio mentre può essere combinato con la radioterapia esterna, ed eventualmente con terapia ormonale di deprivazione androgenica, per i carcinomi a rischio intermedio.

Nei pazienti a rischio intermedio-alto (rischio di recidiva locale superiore al 40%)

possono essere indicati un trattamento radioterapico esterno e/o una terapia di deprivazione androgenica (ADT) oppure l'intervento di prostatectomia seguito da ormonoterapia adiuvante. La terapia di deprivazione androgenica (o ormonoterapia) modifica gli effetti degli ormoni maschili sul tessuto prostatico e può essere effettuata mediante la castrazione chirurgica o la somministrazione di farmaci anti-androgeni.

Nei pazienti con malattia metastatica l'ADT (o ormonoterapia) rappresenta il trattamento di scelta in prima linea. La soppressione della produzione degli androgeni viene attuata attraverso inibizione della sintesi o del rilascio di gonadotropine ipofisarie (utilizzando analoghi LHRH) e antiandrogeni non steroidei. Il blocco androgenico totale può essere ottenuto chirurgicamente, mediante orchiectomia bilaterale, oppure attraverso un trattamento di combinazione con agonisti dell'LHRH e antiandrogeni non steroidei.

Recentemente tre studi clinici randomizzati suggeriscono che l'ADT più docetaxel possa migliorare la sopravvivenza globale nei pazienti con carcinoma della prostata metastatico sensibile alla castrazione rispetto alla sola terapia di deprivazione androgenica. Nel trial STAMPEDE,⁹ i pazienti sono stati trattati con ADT, ADT più docetaxel, ADT più docetaxel più acido zoledronico o ADT più solo acido zoledronico. Ad un follow-up mediano di 43 mesi, docetaxel più ADT ha migliorato la sopravvivenza globale rispetto alla sola ADT (sopravvivenza mediana 81 contro 71 mesi, HR 0,78, 95% CI 0,66-0,93). Non c'era alcun ulteriore miglioramento con l'aggiunta di acido zoledronico al docetaxel più ADT (mediana 76 contro 71 mesi con il solo ADT, HR 0,82, 95% CI 0,69-0,97). Non è stata osservata nessuna differenza nella sopravvivenza globale tra i soli pazienti trattati con ADT rispetto a quelli con ADT più acido zoledronico. Nello studio CHAARTED,¹⁰ i pazienti con tumore ormono-sensibile con metastasi ossee e non precedentemente trattati sono stati trattati con ADT più docetaxel o solo ADT. Ad un follow-up mediano di 29 mesi, la sopravvivenza globale è aumentata nei pazienti sottoposti a trattamento chemio-ormonale rispetto alla sola ADT (mediana 58 contro 44 mesi, HR 0,61, 95% CI 0,47-0,80).

Infine una recente metanalisi ha valutato in maniera combinata i risultati di questi trial clinici confermando che l'aggiunta di docetaxel al trattamento standard (ADT) migliora la sopravvivenza nei pazienti con malattia misurabile (M1) con un miglioramento assoluto nella sopravvivenza a 4 anni del 9%. Al contrario, nei pazienti con malattia non misurabile (M0), l'aggiunta di docetaxel non ha mostrato alcun beneficio in termini di sopravvivenza globale (HR = 0,87; p = 0,218). Alla luce di queste evidenze, l'aggiunta di docetaxel ad ADT deve essere presa in considerazione come opzione terapeutica nei pazienti con malattia ormono-sensibile M1 che iniziano il trattamento per la prima volta.¹¹

Il ricorso all'ormonoterapia in prima linea consente solitamente di ottenere un controllo della malattia per un tempo compreso tra i 18 e i 24 mesi. Per i pazienti in progressione dopo deprivazione androgenica, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili comprendono l'ormonoterapia di seconda linea o la chemioterapia con docetaxel. Il docetaxel trisettimanale in combinazione con corticosteroidi rappresenta ad oggi lo standard nel trattamento della malattia ormono-refrattaria. 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 chemiotera-

pici alternativi (extramustina, navelbina, paclitaxel, ecc.) rappresentavano tentativi di palliazione, in assenza tuttavia di studi randomizzati che dimostrassero un impatto sulla sopravvivenza. Recenti studi clinici hanno consentito di ampliare notevolmente lo spettro dei trattamenti disponibili nei pazienti con malattia metastatica. Un primo studio randomizzato di fase III, il TROPIC trial, ha infatti portato all'approvazione del cabazitaxel, un chemioterapico appartenente alla famiglia dei taxani, nel trattamento di pazienti che sviluppano resistenza al docetaxel.¹² Infatti lo studio TROPIC ha dimostrato che il cabazitaxel è 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. Abiraterone acetato è un nuovo inibitore della biosintesi androgenica che, somministrato in associazione con prednisone a basse dosi, è in grado di incrementare 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.¹³ Inoltre abiraterone, in combinazione con prednisone, ha mostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza libera da malattia (16,5 vs 8,3 mesi) rispetto al prednisone da solo e un trend per quanto riguarda la sopravvivenza globale anche in pazienti non precedentemente trattati con docetaxel¹⁴. Recentemente, in seguito agli incoraggianti risultati ottenuti dal trial di fase III STAMPEDE¹⁵, abiraterone è stato approvato in prima linea in pazienti ad alto rischio con neoplasia prostatica allo stadio iniziale. Lo studio ha infatti dimostrato che abiraterone in combinazione con ADT e prednisone, incrementa la sopravvivenza globale (mediana non ancora raggiunta vs 34,7 mesi nella sola ADT) e riduce il rischio di morte del 38% rispetto alla sola ADT e placebo nei pazienti con malattia ormonosensibile ad alto rischio.

La combinazione di abiraterone ed ADT si è mostrata efficace anche nell'aumentare la sopravvivenza libera da progressione radiologica (33 mesi vs 14,8 della sola ADT), mostrando una riduzione del rischio di progressione o morte del 53% (HR, 0,47; 95% CI, 0,39-0,55; $p < 0,001$). Inoltre anche il rischio di sviluppare eventi scheletrici si riduce del 30% nei pazienti che ricevono abiraterone in combinazione con ADT (HR, 0,703; 95% CI, 0,539-0,916; $p = 0,0086$).

Infine lo studio di fase III LATITUDE¹⁶ ha dimostrato che l'aggiunta di abiraterone e prednisone all'ADT comportava benefici clinici in pazienti ad alto rischio con malattia ormonosensibile aumentando il tempo medio al deterioramento dello stato clinico a 12,9 mesi (95% CI 9,0-16,6) rispetto agli 8,3 mesi (95% CI 7,4-11,1) nel gruppo che riceve ADT e placebo (HR 0,85; 95% CI, 0,74-0,99; $p = 0,032$).

Oltre ad abiraterone, altri farmaci sono entrati a far parte dello scenario terapeutico della neoplasia prostatica in fase avanzata. Tra questi, enzalutamide, un inibitore orale del segnale del recettore androgenico, è stato approvato in seconda linea nel tumore della prostata metastatico in fase di resistenza alla castrazione. Il farmaco inibisce il segnale androgenico in tre modi diversi: bloccando il legame del testosterone al recettore androgenico, ostacolando la sua traslocazione nucleare e impedendo il suo legame al DNA. Lo studio di fase III AFFIRM ha mostrato che enzalutamide migliora

la sopravvivenza globale di pazienti con malattia in stadio avanzato e precedentemente trattati con docetaxel (18,4 mesi verso 13,6 del placebo). Lo studio ha inoltre evidenziato che enzalutamide è generalmente ben tollerata dai pazienti, con un risultato positivo in tutti gli endpoint secondari: riduzione dei livelli e del tempo di progressione del PSA, aumento della sopravvivenza libera da progressione radiologica e del tempo al primo evento scheletrico¹⁷. L'efficacia di enzalutamide è stata valutata anche nel setting pre-docetaxel nello studio di fase III PREVAIL che ha dimostrato un vantaggio sia in termini di sopravvivenza libera da progressione radiologica di malattia che di sopravvivenza globale.¹⁷

Recentemente lo studio di fase III (Prosper) ha valutato l'efficacia di enzalutamide, in prima linea, in combinazione con ADT su pazienti non metastatici ad alto rischio. I risultati hanno riportato una riduzione del 71% del rischio di metastasi o decesso con l'aggiunta di enzalutamide alla ADT rispetto a placebo+ADT.

In particolare, l'endpoint primario rappresentato dalla sopravvivenza libera da metastasi è stato di 36.6 mesi per il gruppo trattato con enzalutamide rispetto ai 14.7 mesi del gruppo che ha ricevuto la sola ADT (HR 0.29; 95% CI, 0.24-0.35). Inoltre enzalutamide era associato ad un aumento del tempo al primo utilizzo di una successiva terapia antineoplastica (39.6 vs. 17.7 mesi; HR 0.21; 95% CI, 0.17-0.26) e ad un rallentamento del tempo alla progressione del PSA (37.2 vs. 3.9 mesi; HR 0.07; 95% CI, 0.05-0.08) (Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, Ivashchenko P, Demirhan E, Modelska K, Phung, Krivoschik A, Sternberg CN. *Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer*. *N Engl J Med*. 2018 Jun 28;378(26):2465-2474. doi: 10.1056/NEJMoa1800536.).

Alpharadin (cloruro di radio-223), un radio-farmaco ad emissioni di radiazioni alfa, è in sviluppo in pazienti con tumore alla prostata e metastasi ossee. Questo agente simula il metabolismo del calcio nelle ossa, e ha come bersaglio le aree ad elevato turnover osseo. Qualche anno fa, sono stati presentati i dati positivi dello studio di fase III, denominato ALSYMPCA. Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario nel migliorare la sopravvivenza globale del 44% in pazienti con malattia ormono-resistente e metastasi ossee sintomatiche. Tutti gli endpoint secondari sono stati soddisfatti, incluso il prolungamento del tempo al primo evento scheletrico.²¹

Denosumab, un anticorpo monoclonale interamente umano che ha come target il ligando di RANK (RANKL), inibisce la maturazione e l'attività degli osteoclasti proteggendo l'osso dall'eccessivo riassorbimento responsabile del danno scheletrico. Il farmaco è stato approvato dall'FDA, dall'EMA, e più recentemente dall'AIFA, per la prevenzione degli eventi scheletrici in pazienti affetti da tumori solidi con metastasi ossee. Per quanto riguarda il carcinoma prostatico, i risultati più importanti sono forniti da uno studio di fase III, su pazienti affetti da malattia resistente alla castrazione con metastasi ossee, randomizzati a ricevere acido zoledronico o denosumab. In questo studio è stato dimostrato che Denosumab ritarda la comparsa di eventi scheletrici (SRE) rispetto all'acido zoledronico (20,7 mesi vs 17,1, rispettivamente; HR 0,82, 95% CI 0,71-0,95).²⁰

I bifosfonati sono analoghi del pirofosfato in grado di inibire l'attività osteoclastica attraverso diversi meccanismi tra cui l'inibizione dell'osteoclastogenesi e l'induzione dell'apoptosi nell'osteoclasta maturo^{21,22}. Tra i bifosfonati attualmente disponibili in

commercio, l'acido zoledronico è il più potente. I risultati di uno studio di fase III, che ha reclutato pazienti con metastasi ossee, randomizzati a ricevere acido zoledronico o placebo, dimostrano come l'aggiunta di acido zoledronico al trattamento antineoplastico convenzionale riduca la probabilità di insorgenza e il numero complessivo di complicanze scheletriche rispetto al placebo, aumentando di circa 5 mesi il tempo all'insorgenza del primo evento scheletrico; si evidenzia, inoltre, un trend nella mediana di sopravvivenza a favore dei pazienti che hanno ricevuto l'acido zoledronico rispetto al placebo (18,2 mesi contro 15,6 mesi).²³

Uno studio di fase III, su pazienti con lesioni ossee da tumore della mammella, mieloma multiplo e tumore della prostata, ha dimostrato che l'uso dell'acido zoledronico ogni 12 settimane rispetto all'intervallo di dosaggio standard di ogni 4 settimane non comporta un aumento del rischio di eventi scheletrici a 2 anni.²⁴ Alla luce di tali dati questa cadenza di somministrazione può essere considerata un'opzione di trattamento accettabile.

Tuttavia recentemente è stato condotto uno studio di fase III per valutare l'efficacia e la sicurezza di un trattamento precoce con acido zoledronico o placebo in pazienti con tumore alla prostata metastatico sensibile a castrazione. Dopo la progressione della malattia allo stadio di resistenza alla castrazione, tutti i pazienti hanno ricevuto un trattamento con acido zoledronico. L'endpoint primario, rappresentato dal tempo al primo evento scheletrico, non è stato raggiunto dimostrando che il trattamento precoce (nei casi sensibili alla castrazione) non era in grado di ritardare la comparsa del primo evento scheletrico.²⁵

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; 305-9.
4. Brawley OW. Prostate cancer screening: is it a teachable moment? *J Natl Cancer Inst* 2009; 101: 1295-7.
5. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
6. Andriole GL, Crawford ED, Grubb RL III, et al. Mortality results from a randomized prostate-cancer screening trial. *N Engl J Med* 2009; 360:1310-9.
7. Schröder FH, Hugosson J, Roobol MJ, et al. ESRPC Investigators Prostate-cancer mortality at 11 years of follow-up. *N Engl J Med* 2012; 366:981-90.
8. AIOM, Linea Guida, Carcinoma della prostata, 2012, www.aiom.it
9. James ND, Sydes MR, Clarke NW, et al. Addition of docetaxel, zoledronic acid, or both to first-line long-term hormone therapy in prostate cancer (STAMPEDE): survival results from an adaptive, multiarm, multistage, platform randomised controlled trial. *Lancet* 2016; 387:1163.
10. Patrick-Miller LJ, Chen YH, Carducci MA, et al. Quality of life (QOL) analysis from CHAARTED: Chemohormonal androgen ablation randomized trial in prostate cancer (E3805). Abstract 5004, 2016 American Society of Clinical Oncology meeting.
11. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012; 367:1187-97.
12. Lortol Y, Miller K, Sternberg CN, et al. Effect of enzalutamide on health-related quality of life, pain, and skeletal-related events in asymptomatic and minimally symptomatic, chemotherapy-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PREVAIL): results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:509.
13. Harrison MR, Wong TZ, Armstrong AJ, George DJ. Radium-223 chloride: a potential new treatment for castration-resistant prostate cancer patients with metastatic bone disease. *Cancer Manag Res* 2013; 5:1-14.
14. Vale CL, Burdett S, Rydzewska LH, et al. STOpCaP Steer-

- ing Group. Addition of docetaxel or bisphosphonates to standard of care in men with localised or metastatic, hormone-sensitive prostate cancer: a systematic review and meta-analyses of aggregate data. *Lancet Oncol* 2016; 17 (2):243-56. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00489-1.
15. 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.
 16. 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.
 17. Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013; 368:138-48.
 18. Fizazi K, Tran N, Fein LE, et al. Abiraterone plus Prednisone in Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med*. 2017;377:352-360.
 19. Chi KN, Protheroe A, Rodríguez-Antolín A, Facchini G, Suttman H, Matsubara N, Ye Z, Keam B, Damião R, Li T, McQuarrie K, Jia B, De Porre P, Martin J, Todd MB, Fizazi K. Patient-reported outcomes following abiraterone acetate plus prednisone added to androgen deprivation therapy in patients with newly diagnosed metastatic castration-naïve prostate cancer (LATITUDE): an international, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Feb;19(2):194-206. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30911-7.
 20. Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377 (9768):813-22.
 21. Oefelein MG, Ricchiuti WS, Conrad W, Resnick MI. Skeletal fractures negatively correlate with overall survival in men with prostate cancer. *J Urol* 2002; 168:1005-7.
 22. Smith MR. Bisphosphonates to prevent skeletal complications in men with metastatic prostate cancer. *J Urol* 2003; 170:55-7.
 23. Saad F, Gleason DM, Murray R, et al. Zoledronic Acid Prostate Cancer Study Group. A randomized, placebo-controlled trial of zoledronic acid in patients with hormonerefractory metastatic prostate carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94:1458-68.
 24. Himelstein AL, Foster JC, Khatcheressian JL, et al. Effect of longer-interval vs standard dosing of zoledronic acid on skeletal events in patients with bone metastases: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317 (1):48-58.
 25. Smith MR, Halabi S, Ryan CJ, et al. Randomized controlled trial of early zoledronic acid in men with castration-sensitive prostate cancer and bone metastases: results of CALGB 90202 (alliance). *J Clin Oncol* 2014; 32 (11):1143-50.

Rene

Maria Teresa Ionta¹, Maria Giuseppa Vitale² e AIRTUM Working Group

¹ Gruppo di Lavoro AIOM-AIRTUM-Fondazione AIOM-PASSI - mtionta@yahoo.it

² Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria, Policlinico di Modena - vitalemariag@gmail.com

RENE	
Incidenza	I casi attesi in Italia nel 2018 di tumori del rene sono circa 13.400, 8.900 tra gli uomini e 4.500 tra le donne. Circa 11.500 casi sono localizzati nel parenchima renale e quasi 2.000 nelle vie urinarie.
Mortalità	Nel 2015 in Italia sono stati 3.461 i decessi per tumore del rene (2.237 uomini e 1.224 donne).
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni nei tumori del rene in Italia è pari al 71%.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni è pari al 66%.
Fattori di rischio	Al fumo di sigaretta è attribuibile circa il 40% dei casi nei maschi. A sovrappeso e obesità, soprattutto nelle donne, è attribuibile il 25% circa dei casi. Nel 4% circa si tratta di forme eredo-familiari. Alcune rare malattie genetiche predispongono alla insorgenza precoce.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

Carcinomi del parenchima renale

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

Carcinomi della pelvi renale e delle vie urinarie

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

Incidenza

I casi attesi in Italia nel 2018 di tumori del rene sono circa 13.400, 8.900 tra gli uomini e 4.500 tra le donne (4% e 2% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).^{Tabella 5-6} Circa 11.500 casi sono localizzati nel parenchima renale e quasi 2.000 nelle vie urinarie. Per quanto riguarda l'età, il tumore del rene rappresenta il 5%, il 5% e il 4% di tutti i tumori maschili e l'1%, il 2% e il 3% dei tumori femminili, nelle fasce di età 0-49 anni, 50-69 e 70+, rispettivamente.^{Tabella 7}

Si stima che il rischio di sviluppare un tumore del rene sia pari a 1 su 38 negli uomini e 1 su 90 nelle donne.^{Tabella 4} Il trend di incidenza del tumore del rene appare sostanzialmente stabile.^{Tabella 25, Figure 29 A-B}

L'incidenza di questo tumore presenta negli uomini un valore simile nelle Regioni del Nord (32,5) e Centro Italia (30,6), mentre l'incidenza appare più bassa nelle Regioni del Sud (19,3); anche nelle donne i valori sono più elevati nelle Regioni del Centro-Nord (circa 13 casi per 100.000 donne) rispetto al Sud (8,0).^{Tabella 15-16}

Mortalità

Nel 2015 in Italia sono stati 3.461 i decessi per tumore del rene (2.237 uomini e

1.224 donne), pari al 3% e 2% dei decessi per tumore, rispettivamente.^{Tabella 8-9} Per quanto riguarda le fasce di età, il tumore del rene rappresenta il 3% dei decessi in tutte le età negli uomini mentre nelle donne è responsabile dell'1% dei decessi nelle giovani e del 2% nelle ultracinquantenni.^{Tabella 10} Si stima che il rischio di morire per un tumore del rene nell'arco della vita sia di 1 su 101 uomini e 1 su 270 donne.^{Tabella 11}

La mortalità presenta una sostanziale stabilità nel tempo sia tra gli uomini sia tra le donne.^{Tabella 25, Figure 29 A-B} e un gradiente Nord- Sud in entrambi i sessi.^{Tabella 17-18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nel tumore del rene in Italia è pari al 71%.^{Figura 6} Esiste un forte gradiente per età: la sopravvivenza a 5 anni passa dall'87% nella classe di età 15-44 anni al 56% nelle persone più anziane (75+).^{Tabella 20}

La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno, è pari all'84% nei maschi e all'85% nelle femmine, mentre a 5 anni la probabilità è pari al 92% nei maschi e all'89% nelle femmine.¹² Mediamente nel Sud Italia la sopravvivenza a 5 anni è più bassa rispetto al Centro-Nord, sia nei maschi (66%) sia nelle femmine (69%).^{Tabella 28}

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di tumore del rene sono 125.000 (81.000 uomini e 44.000 donne). Il tasso di prevalenza per 100.000 abitanti è pari a 205 e 226 nelle Regioni del Nord-Ovest e Nord-Est e a 178 e 99 per 100.000, rispettivamente, nelle aree del Centro e Sud Italia.¹³ Oltre il 60% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni e la proporzione maggiore di casi si osserva nella fascia di età 75+ (644/100.000).¹³

Diagnosi precoce

Il tumore del rene spesso resta clinicamente silente per la maggior parte del suo corso. Nel 30% dei casi, infatti, il riscontro è occasionale. La presenza di sintomi è spesso foriera di malattia avanzata. Nel 35% circa dei casi si presenta in fase loco-regionalmente avanzata e/o metastatica e, nel 25% circa dei casi, la malattia si ripresenta dopo chirurgia con intento curativo. Oltre il 50% dei pazienti diagnosticati in fase precoce guarisce.¹⁴ Attualmente non sono attivi programmi di screening istituzionali.

Terapia

Trattamento locale

Il trattamento di elezione per la malattia localizzata è il trattamento chirurgico, conservativo quando possibile. Piccole masse renali di diametro ≤ 4 cm, riscontrate spesso occasionalmente, sono solo in parte attribuibili a carcinoma renale aggressivo, ascrivibili allo stadio T1a.¹⁵ Nel 25% circa dei casi trattasi di carcinoma renale ad andamento indolente con limitato potenziale metastatico (carcinoma renale cromofobo, carcinoma papillare di tipo I); nel 25% dei casi trattasi di tumori benigni (angiomiolipoma, oncocitoma, adenoma metanefritico); più raramente trattasi di altre neoplasie (linfoma, sarcoma, metastasi renali).¹⁶ Attualmente le indagini radiologiche (TC, RMN, ultrasuoni) non sono in grado di discernere l'esatta natura della lesione.

La probabilità che una massa renale sia maligna, generalmente, aumenta con l'au-

mentare delle dimensioni. La core biopsy percutanea della piccola massa renale è, quindi, raccomandata ogni qualvolta vi sia un dubbio interpretativo circa la diagnosi e la decisione terapeutica da adottare.¹⁷ La nefrectomia parziale per il carcinoma renale in stadio T1a è il trattamento standard per tutti i pazienti per i quali la chirurgia è tecnicamente fattibile e indicata. La nefrectomia radicale è riservata soltanto ai pazienti con piccoli tumori complessi, tecnicamente non facilmente resecabili in pazienti non candidabili alla nefrectomia parziale o al trattamento locale ablativo.^{18,19} L'ablazione termica percutanea con radiofrequenze (RFA) o la crioablazione (CA), dopo una diagnosi istologica di certezza tramite biopsia, sono valide opzioni in casi selezionati, specialmente in pazienti fragili, con alto rischio chirurgico, monorene e/o compromissione della funzionalità renale, se si ritiene fattibile e ottenibile una radicale ablazione della lesione.²⁰

L'attenta sorveglianza è una valida opzione per i pazienti anziani e fragili con ridotta aspettativa di vita.¹⁹ Per tutti gli altri casi (stadio II e III) è raccomandata la nefrectomia radicale; la linfadenectomia non dovrebbe essere eseguita di routine ad eccezione dei pazienti con evidenza strumentale o intraoperatoria di metastasi. La nefrectomia a scopo citoriduttivo è indicata, in casi selezionati e quando fattibile, in presenza di malattia disseminata, prima dell'inizio del trattamento medico.²² Nel 5% dei casi è presente una metastasi solitaria e, in casi selezionati, è indicata la metastasectomia della lesione sincrona o metacrona, essendo in grado di prolungare la sopravvivenza e l'intervallo libero da malattia.²³

Il programma di follow-up per i pazienti sottoposti a chirurgia curativa prevede un controllo TC del torace e dell'addome dopo 2-3 mesi dall'intervento chirurgico e successivamente per i pazienti a basso rischio di ricaduta, con comorbidità e insufficienza renale post-trattamento, per i pazienti anziani e/o fragili è sufficiente un controllo periodico con esami di primo livello quali la radiografia del torace e l'ecografia dell'addome, mentre per i pazienti a rischio intermedio-alto di ricaduta l'esame di scelta resta la TC torace + addome. Globalmente, la tempistica dei controlli clinici e strumentali 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.²⁴

Trattamento adiuvante e neoadiuvante

La terapia adiuvante per il carcinoma renale non è, a tutt'oggi in Europa, un trattamento standard. Lo studio ASSURE è stato il primo studio e il più consistente per numero di pazienti arruolati in adiuvante (1.943 pazienti) a rendere noti i risultati.²⁵ Il trattamento prevedeva la somministrazione di sunitinib o sorafenib a dose e schedula standard per 1 anno, in pazienti a differente livello di rischio (pT1b, G3-4, N0; pT2 G1-4, N0; pT3, G1-4, N0; pT4, G1-4, N0; pT1-4, G1-4 N positivi), ad istologia mista. In un elevato numero di casi è stato necessario ridurre la dose dei farmaci o interrompere il trattamento per tossicità o intolleranza. Lo studio è stato considerato negativo per il non raggiungimento dell'obiettivo principale. La percentuale di DFS a 5 anni, infatti, è risultata 53,8%, 52,8%, 55,8%, per il sunitinib, il sorafenib e il placebo, rispettivamente; il tempo mediano alla progressione è risultato 5,6 anni e 5,7 anni per il braccio con i farmaci e con il placebo, rispettivamente. Successivamente è stato pubblicato

lo studio S-TRAC²⁶ nel quale 615 pazienti affetti da carcinoma renale ad alto rischio (pT2 alto grado; pT3, pT4, N0; pTx, N positivi), ad istologia a cellule chiare, esclusiva o prevalente, sono stati randomizzati a ricevere sunitinib 50 mg per 1 anno o placebo. La DFS è stata di 6,8 anni per sunitinib e 5,6 anni per il placebo con una differenza statisticamente significativa (HR 0,76; $p=0.03$), in accordo con una rivalutazione centralizzata. La tossicità è stata notevole e un'alta percentuale di pazienti ha dovuto ridurre la dose o interrompere il trattamento, con netto peggioramento della qualità di vita. Recentemente un *update* dello studio ASSURE²⁷ focalizzato ai soli pazienti ad alto rischio in stadio pT3, pT4 e linfonodi positivi (1.069 pazienti) ha dimostrato che non vi è differenza in DFS e OS neppure in questo gruppo di pazienti, tra sunitinib o sorafenib e placebo.

Recentemente un *update* dello studio S-TRAC²⁸ ha confermato la superiorità di sunitinib in DFS nella maggior parte dei sottogruppi analizzati, particolarmente di quelli ad alto rischio. Al momento della pubblicazione la OS mediana non era stata raggiunta in entrambi i bracci di trattamento (HR 0.92; $p=0.6$). Il differente risultato dei due studi, ASSURE e S-TRAC, potrebbe essere imputato a differenze nella tipologia dei pazienti arruolati in quanto a stadio, istologia, età, sesso, categorie di rischio, intensità di dose del farmaco.

A novembre del 2017 la FDA ha approvato l'uso di sunitinib per 1 anno, come terapia adiuvante post chirurgia, in pazienti con tumore renale a cellule chiare e ad alto rischio. L'EMA non ha approvato tale trattamento.

Recentemente è stato pubblicato lo studio PROTECT²⁹, in cui 1538 pazienti (pT2 alto grado; pT3-pT4 any N) sono stati randomizzati a ricevere pazopanib 800 mg o placebo. In corso di studio la dose è stata ridotta a 600 mg per tossicità e l'obiettivo principale è diventato la DFS a 600 mg. L'obiettivo non è stato raggiunto (HR 0,86) e, al momento, lo studio è da considerarsi negativo.

Ad aprile 2018 la Pfizer ha annunciato la decisione della Independent Data Monitoring Committee dello studio randomizzato ATLAS di interrompere lo studio al momento della interim analysis pianificata, per futilità. Lo studio aveva randomizzato 724 pazienti affetti da carcinoma renale ad alto rischio di recidiva, a ricevere axitinib 5 mg per 2 volte die o placebo. Per meglio definire l'eventuale ruolo del trattamento adiuvante, che al momento rimane non standard nella pratica clinica, si attendono dati ulteriori di OS dello studio S-TRAC e i risultati degli studi SORCE (sorafenib vs placebo) e EVEREST (everolimus vs placebo).

Con l'intento di ridurre la tossicità, altri studi hanno recentemente iniziato l'arruolamento con farmaci immunoterapici quali atezolimumab (IMmotion 010), nivolumab (PROSPER), pembrolizumab (KEYNOTE-564), nivolumab + ipilimumab, dei quali si attendono i risultati. Recentemente sono stati resi noti i risultati del trial ARISER³⁰ che ha randomizzato 864 pazienti con carcinoma renale a cellule chiare ad alto rischio a ricevere girentuximab (anticorpo monoclonale chimerico che lega la anidasi carbonica IX) o placebo, nel quale non è stata dimostrata differenza in DFS e OS. È stata segnalata una ottima compliance e una eccellente tollerabilità del farmaco in studio.

Nel setting neoadiuvante sono state riportate alcune esperienze soprattutto con l'uso di sunitinib prima della chirurgia con interessanti risultati, in presenza di neoplasie

localmente avanzate/metastatiche³¹ o con massivo interessamento trombotico cavale.³² A tutt'oggi, tale approccio terapeutico non rappresenta lo standard e deve essere confinato ai soli casi in cui sia impossibile eseguire una nefrectomia.³³

Trattamento della malattia metastatica

La sopravvivenza dei pazienti affetti da carcinoma renale è in continuo aumento e gli anni 2000, rispetto agli anni '90, hanno registrato un incremento assoluto di 25 e 11 punti percentuali, rispettivamente, negli USA³⁴ e in Italia,³⁵ che rappresenta uno dei maggiori risultati ottenuti, in gran parte legato alle terapie target innovative utilizzate negli ultimi 10 anni.

Il carcinoma a cellule renali rappresenta un gruppo eterogeneo, ciascuno con caratteristiche molecolari peculiari e a prognosi differente.³⁶

Il carcinoma del rene a cellule chiare è il sottotipo istologico più rappresentato (75%), pertanto sia i trial clinici sia le linee guida hanno focalizzato il massimo interesse su questo istotipo. Il carcinoma renale è un tumore immunogeno e sono state documentate regressioni spontanee. Storicamente i farmaci più usati prima dell'era dei farmaci a bersaglio molecolare sono stati l'interferone e l'interleuchina-2. Alte dosi di interleuchina-2 hanno dimostrato la capacità di indurre risposte complete di lunghissima durata, ma anche tossicità inaccettabili. L'introduzione delle terapie a bersaglio molecolare ha rivoluzionato il trattamento dei tumori del rene, migliorando la prognosi per i pazienti con malattia metastatica e soppiantando pressoché totalmente l'uso delle citochine. Sulla base dei trial clinici è possibile attuare una terapia personalizzata di questi agenti in base al profilo individuale del paziente.

Il trattamento della malattia metastatica tiene conto dei livelli di rischio per la sopravvivenza. La stratificazione per livelli di rischio classica è quella del MSKCC³⁷ che prevede tre livelli di rischio: favorevole, intermedio e sfavorevole. I fattori di rischio per la definizione sono 5: PS secondo Karnofsky score ≤ 80 , anemia, LDH superiore di 1,5 volte i limiti normali, calcemia corretta >10 mg/dl, intervallo libero dalla diagnosi <1 anno. L'assenza di fattori di rischio identifica il gruppo a rischio favorevole, uno o due fattori identificano il gruppo a rischio intermedio, la presenza di tre o più fattori identifica il gruppo a rischio sfavorevole.

Più recentemente, Heng et al., in una casistica di 645 pazienti affetti da carcinoma renale avanzato, hanno identificato sei fattori prognostici significativamente correlati a una prognosi peggiore (International Metastatic RCC Database Consortium o sistema prognostico di Heng [IMDC]). Tale sistema deriva da un'analisi retrospettiva condotta su pazienti con carcinoma renale metastatico in trattamento con sunitinib, sorafenib o bevacizumab + interferone alfa-2a. Sono stati identificati sei fattori prognostici: PS secondo Karnofsky $<80\%$, basso livello di emoglobina ($<$ limite inferiore del range di normalità), calcemia elevata (calcio plasmatico corretto $>$ limite superiore del range di normalità), periodo dalla diagnosi al trattamento <1 anno, elevata conta assoluta dei neutrofili ($>$ limite superiore del range di normalità) ed elevato numero di piastrine ($>$ limite superiore del range di normalità). I pazienti sono stati stratificati in tre categorie di rischio: rischio favorevole (senza fattori prognostici; $n = 133$), in cui non è stata raggiunta la OS mediana e la OS a 2 anni è stata del 75%; rischio intermedio (uno o due fattori prognostici; $n = 301$), in cui la OS mediana è stata 27 mesi e la

OS a 2 anni è stata del 53%; e rischio sfavorevole (da tre a sei fattori prognostici; $n = 152$) in cui la OS mediana è stata 8,8 mesi e la OS a 2 anni è stata del 7%.³⁸

Sebbene la nefrectomia a scopo citoriduttivo sia una pratica comune sulla base di studi retrospettivi ed evidenze cliniche,²² per stabilire l'esatta tempistica dell'intervento chirurgico radicale e l'efficacia della terapia target a scopo citoriduttivo, per i pazienti con carcinoma renale localmente avanzato e/o metastatico, sono stati disegnati 2 trial clinici di fase III: lo studio CARMENA (NCT00930033) in cui i pazienti con neoplasia renale *in loco* con metastasi sincrone sono randomizzati a ricevere sunitinib senza nefrectomia versus la nefrectomia *d'emblée* seguita da sunitinib; lo studio EORTC SURTIME (NCT01099423) in cui i pazienti con neoplasia renale *in loco* con metastasi sincrone sono randomizzati a ricevere sunitinib per 3 cicli a precedere versus sunitinib a seguire la nefrectomia. In entrambi i casi gli studi si sono protratti per un periodo più lungo del previsto a causa di un lento e insufficiente arruolamento. Al momento sono disponibili i primi risultati del SURTIME, presentati all'ESMO 2017, con soli 99 pazienti arruolati, dei previsti 458, in 5,7 anni. Ad un follow up mediano di 3,3 anni la PFR mediana a 28 settimane è stata del 42% e del 42,9% nel gruppo dei pazienti con nefrectomia immediata e nel gruppo dei pazienti con nefrectomia dopo sunitinib, rispettivamente ($p > 0.99$). Pur con le dovute cautele legate al numero esiguo di pazienti, è segnalata, inoltre, una OS maggiore e minori complicanze chirurgiche nel gruppo trattato con sunitinib prima della nefrectomia.³⁹

All'ASCO 2018 sono stati presentati, in sessione plenaria, i risultati del CARMENA, contemporaneamente pubblicati sul NEJM.⁴⁰ L'arruolamento, durato 8 anni, si è fermato a 450 pazienti ad intermedio (57%) e alto rischio (43%), rispetto ai previsti 576. Il disegno dello studio era calibrato per una non inferiorità dei 2 trattamenti per intention-to-treat. Lo studio ha dimostrato una non inferiorità del sunitinib da solo versus nefrectomia *d'emblée* seguita da sunitinib, per quanto riguarda la sopravvivenza globale. Nell'editoriale di RJ Motzer e P Russo presente nella stessa rivista, i due autorevoli Autori confutano i risultati ottenuti, affermando che lo studio, sbilanciato per distribuzione dei pazienti localmente avanzati e per cross-over verso i bracci opposti di trattamento, elevata percentuale di pazienti ad alto rischio, non apporterebbe ad un radicale cambiamento della pratica clinica, ma confermerebbe la necessità di vagliare attentamente le caratteristiche dei pazienti, evitando di eseguire la nefrectomia citoriduttiva nei pazienti ad alto rischio, valutando attentamente coloro che possono giovarsene.

Allo stato attuale, per quanto riguarda il **tumore del rene a cellule chiare**, abbiamo a disposizione numerosi farmaci per la prima linea metastatica: a) per i livelli di rischio favorevole e intermedio sunitinib (inibitore delle tirosin-chinasi VEGFR), bevacizumab (inibitore diretto del VEGF) associato a interferone, pazopanib (inibitore delle tirosin-chinasi VEGFR); interleukina-2 ad alte dosi; b) per il livello di rischio sfavorevole temsirolimus (inibitore di mTOR) e sunitinib.

Nel dettaglio, l'efficacia di sunitinib,⁴¹ bevacizumab + interferone α ⁴² e temsirolimus⁴³ è stata confrontata in prima linea in tre studi separati di fase III versus l'interferone α . I risultati hanno dimostrato una superiorità di tutti gli agenti a bersaglio molecolare versus l'interferone α , in termini di PFS o di OS o di 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 ≥ 2 siti metastatici, ed eliminata la mancata nefrectomia). L'efficacia del pazopanib è stata dimostrata attraverso uno studio di fase III versus placebo + BSC.⁴⁴ La popolazione era per metà non pretrattata e per metà trattata con una precedente linea a base di citochine. La maggioranza dei pazienti aveva un livello di rischio favorevole e intermedio. Come nei precedenti studi, la maggior parte dei pazienti era stata sottoposta a nefrectomia. È stata dimostrata una superiorità statisticamente significativa in PFS, particolarmente evidente in pazienti naive. L'aggiornamento dei risultati, recentemente pubblicato, conferma i dati precedenti, ma non dimostra una differenza statisticamente significativa per quanto riguarda la OS per verosimile effetto del precoce ed estensivo crossover dei pazienti trattati con placebo.⁴⁵ In uno studio di fase III il pazopanib è risultato non inferiore al sunitinib per PFS e OS. I due farmaci sono risultati differenti in qualità e quantità di effetti tossici e la qualità di vita percepita è risultata migliore nel gruppo pazopanib.⁴⁶ Sunitinib e pazopanib risultano efficaci anche nei pazienti ad alto rischio e meglio accettati ai pazienti in quanto assumibili per os rispetto al temsirolimus.⁴⁷

Lo scenario della prima linea metastatica è destinato nel breve-medio periodo a cambiare in modo radicale con l'introduzione dei nuovi inibitori multichinasici e dei farmaci immunoterapici. Recentemente sono stati pubblicati i primi risultati dello studio CABOSUN che mette a confronto cabozantinib versus sunitinib in pazienti affetti da carcinoma renale a intermedio e alto rischio in prima linea metastatica. Cabozantinib ha mostrato una superiorità in PFS e ORR, ponendosi, per il futuro, come alternativa agli altri farmaci già disponibili.⁴⁸ Cabozantinib è una piccola molecola che inibisce diversi recettori tirosin-chinasici quali MET e VEGFR-2 e altre chinasi potenzialmente rilevanti tra cui RET, KIT, AXL e FLT3. AXL e MET sono implicate nella resistenza acquisita alla terapia anti-VEGF.

All'ESMO 2017 è stato presentato un aggiornamento dello studio, dopo rivalutazione centralizzata, che ha confermato la superiorità di Cabozantinib nei 79 pazienti (totali 157) randomizzati, affetti da carcinoma renale a cellule chiare ad alto e intermedio rischio (secondo IMDC). La PFS (obiettivo principale) è risultata di 8,6 mesi contro 5,3 mesi del gruppo Sunitinib ($p=0.0008$). Il beneficio è stato visto in tutti i sottogruppi con una riduzione del 52% del rischio di progressione o decesso; le ORR 20% contro 9%, con un trend di migliore sopravvivenza pur non raggiungendo la significatività statistica.⁴⁹ Il Comitato per i medicinali per uso umano (CHMP) dell'Agenzia europea per i farmaci (EMA) ha espresso parere favorevole raccomandando l'approvazione di cabozantinib nel trattamento di prima linea di pazienti adulti con carcinoma a cellule renali avanzato a rischio "intermedio o alto". Attualmente in Italia il farmaco è prescrivibile ma non rimborsabile (classe CNN).

A marzo 2018 sono stati pubblicati i risultati dello studio CheckMate 214, che valuta il confronto tra la combinazione di nivolumab e ipilimumab versus sunitinib. Nivolumab è un anticorpo monoclonale immunoglobulina G4 (IgG4) umano (HuMAb), che si lega al recettore *programmed death-1* (morte programmata-1) (PD-1) e blocca la sua interazione con il PD-L1 ed il PD-L2. Il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività delle cellule T che è stato dimostrato essere coinvolto nel con-

trollo delle risposte immunitarie T cellulari. L'interazione del PD-1 con i ligandi PD-L1 e PD-L2, che sono espressi dalle cellule presentanti l'antigene e che possono essere espressi dalla cellula tumorale o da altre cellule nel microambiente tumorale, comporta l'inibizione della proliferazione delle cellule T e della secrezione delle citochine. Nivolumab potenzia le risposte delle cellule T, incluse le risposte anti-tumorali, attraverso il blocco del legame del PD-1 ai ligandi PD-L1 e PD-L2. Ipilimumab, già approvato per il melanoma avanzato, è un anticorpo monoclonale (IgG1κ) interamente umano, progettato per legare il CTLA-4, recettore proteico di membrana espresso dai T linfociti citotossici. Il legame impedisce l'interazione tra CTLA-4 e i suoi ligandi, bloccando la segnalazione inibitoria sui linfociti T citotossici, potenziando il sistema immunitario contro i tumori con un meccanismo indiretto. Lo studio ha randomizzato 1096 pazienti affetti da carcinoma renale a cellule chiare a rischio intermedio o alto per il 77% e a rischio favorevole per il 23% (secondo IMDC). La combinazione è risultata superiore a sunitinib nel gruppo a intermedio e alto rischio, per quanto riguarda le ORR: 42% (9% CR) versus 27% (1% CR), la PFS: 11,6 mesi versus 8,4 mesi, la OS mediana non raggiunta versus 26 mesi, con il 37% di riduzione del rischio di morte. La valutazione dei sottogruppi dimostra che il massimo beneficio si ottiene nei pazienti con espressione di PD-L1 uguale o superiore a 1% (circa un terzo dei pazienti); il sottogruppo a rischio favorevole trova maggior beneficio, statisticamente significativo, con sunitinib in ORR e PFS.⁵⁰ Ad aprile 2018 la FDA ha approvato la combinazione per la prima linea metastatica nei pazienti affetti da carcinoma renale a rischio intermedio-alto.

All'ASCO GU del 2018 sono stati presentati i risultati della prima interim analysis dello studio IMmotion 151 che ha randomizzato 915 pazienti a istologia a cellule chiare o sarcomatoide, a intermedio-alto rischio per il 90%, a ricevere atezolizumab (anti PD-L1) più bevacizumab o sunitinib. Era prevista una stratificazione per livelli di rischio e livelli di PD-L1 (40% di PD-L1 positivi). L'obiettivo principale, la PFS nei pazienti PD-L1 positivi, è stato raggiunto, con una mediana di 11,2 mesi per la combinazione versus 7,7 mesi per sunitinib ($p=0.02$), con una riduzione del rischio di progressione e morte del 26%. I dati di OS erano immaturi.⁵¹

A novembre 2017 l'AIFA ha inserito tivozanib, potente e selettivo inibitore tirosin-chinasico dei recettori 1,2,3 del fattore di crescita dell'endotelio vascolare (VEGFR-TKI), in classe CNN, dedicata ai farmaci non ancora valutati ai fini della rimborsabilità. L'approvazione si basa sui risultati dello studio TiVO-1 che aveva randomizzato 517 pazienti già nefrectomizzati, non trattati in precedenza con inibitori del pathway di VEGFR e mTOR (naïve), a seguito della progressione della malattia, o già sottoposti a un trattamento terapeutico con citochine, a ricevere tivozanib o sorafenib. Globalmente tivozanib ha dimostrato una superiorità in PFS rispetto a sorafenib. I pazienti naïve che avevano ricevuto tivozanib hanno beneficiato di un maggiore miglioramento della PFS. Per questi pazienti, la PFS mediana era 12,7 mesi rispetto ai 9,1 mesi del braccio con sorafenib (HR, 0,756; 95% CI, 0,580-0,985; $P = 0,037$). La OS globale è risultata numericamente inferiore nel braccio tivozanib, verosimilmente per effetto del cross-over da sunitinib a tivozanib (nel 70% dei casi) dopo la progressione. La FDA nel 2013 non ha concesso l'approvazione.⁵² Sono attesi i risultati definitivi di altri studi che coinvolgono pazienti in prima linea metastatica per valutare altre combinazioni, quali avelu-

mab + axitinib; pembrolizumab + axitinib; pembrolizumab + lenvatinib; tivozanib + nivolumab; cabozantinib + nivolumab.

Per la seconda linea e successive, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili, dopo fallimento di un inibitore delle tirosin-chinasi, sono rappresentate da nivolumab, cabozantinib, axitinib, everolimus e sorafenib.

La registrazione di nivolumab si basa sui dati ottenuti dallo studio di fase III randomizzato, CheckMate-025,⁵³ che ha confrontato nivolumab versus everolimus in 821 pazienti con carcinoma renale a cellule chiare in stadio avanzato precedentemente trattati, dopo una prima o seconda linea con farmaci anti-angiogenici. Tale studio, il cui obiettivo principale era la OS, ha dimostrato un significativo vantaggio di sopravvivenza in pazienti con carcinoma renale avanzato precedentemente trattati rispetto allo standard di cura. In questo studio, i pazienti hanno raggiunto una OS mediana di 25 mesi con nivolumab e di 19,6 mesi con everolimus, riportando il 45% e il 52% di decessi rispettivamente tra i pazienti in nivolumab ed everolimus (HR 0,73; 98,5% CI 0,57-0,93; $p = 0,0018$) indipendentemente dal livello di espressione di PD-L1. Le ORR sono state pari al 25% con nivolumab vs il 5% con everolimus ($p < 0,0001$). Il vantaggio di nivolumab è confermato sia in seconda sia in terza linea. Non è stata dimostrata nessuna differenza in PFS. A febbraio 2017 è stata definita la rimborsabilità di nivolumab per il trattamento di pazienti adulti con carcinoma renale avanzato in seconda e terza linea dopo una precedente terapia con inibitori di VEGF.

Cabozantinib, che ha ottenuto a novembre 2017 la rimborsabilità da parte di AIFA, ha dimostrato nello studio di fase III METEOR⁵⁴ una superiorità rispetto ad everolimus in pazienti con carcinoma renale metastatico dopo una o più linee di trattamento con inibitori VEGF-TKI. Lo studio, che ha arruolato 658 pazienti, ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa in PS, OS e ORR a favore di cabozantinib.

Axitinib è un potente inibitore dei recettori VEGFR1, 2 e 3, utilizzabile dopo sunitinib o citochine. La registrazione del farmaco si basa sui dati dello studio di fase III AXIS 1032, che ha arruolato 723 pazienti in progressione di malattia dopo trattamento con sunitinib (54%), citochine (35%), bevacizumab (8%) o temsirolimus (3%), randomizzati a ricevere axitinib a una dose di 5 mg bid o sorafenib 400 mg bid. Axitinib ha dimostrato una maggior percentuale di risposte e una più lunga PFS (particolarmente evidente dopo citochine). Il 90% dei pazienti era stato sottoposto a nefrectomia.⁵⁵

L'efficacia di everolimus (inibitore di mTOR) è stata dimostrata in uno studio randomizzato versus placebo + BSC, in pazienti già sottoposti ad una prima o seconda linea 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.⁵⁶

Sorafenib è un inibitore orale multitarget (PDGFR, c-KIT, RAF-chinasi) ma con attività inibitoria prevalente su VEGFR-2. L'utilizzo di sorafenib in seconda linea dopo fallimento di una terapia con citochine è basato sui dati dello studio randomizzato in doppio cieco verso placebo di fase III TARGET.⁵⁷ Lo studio ha confermato, in 903 pazienti in progressione dopo trattamento con citochine, l'attività del farmaco in termini sia di mPFS (5,5 vs 2,8 mesi) sia di risposta obiettiva (risposte parziali nel 2%-10% dei casi, ma con un controllo di malattia nell'80% dei casi).

Ad oggi i dati di efficacia e tollerabilità di sorafenib nel setting terapeutico della

seconda linea dopo inibitori di VEGF/VEGFR derivano da due studi randomizzati in cui sorafenib era stato selezionato come braccio di controllo: lo studio AXIS, già citato in precedenza, e lo studio INTORSECT.⁵⁸

Quest'ultimo studio randomizzato di fase III, in pazienti con mRCC, ha confrontato l'efficacia di temsirolimus (un inibitore i.v. del pathway di mTOR) e di sorafenib, in un setting di seconda linea terapeutica vincolata ad un precedente trattamento con sunitinib. I pazienti (n = 512) sono stati randomizzati 1:1 a ricevere temsirolimus 25 mg per via endovenosa una volta alla settimana (n = 259) o sorafenib orale 400 mg due volte al giorno (n = 253). L'analisi dei risultati della mPFS (4,3 mesi per temsirolimus e 3,9 mesi per sorafenib) non ha rivelato alcuna differenza significativa fra i due gruppi di trattamento (HR 0,87; 95% CI 0,71-1,07; p = 0,19). La sopravvivenza mediana nei pazienti trattati con temsirolimus e sorafenib è stata invece, inaspettatamente, pari a 12,3 e 16,6 mesi, con significativa differenza di OS a favore di sorafenib (HR 1,31; 95% CI 1,05-1,63; p = 0,01).

La Commissione Europea ha recentemente approvato lenvatinib, inibitore di VEGFR1-3, FGFR1-4, PDGFR α , RET e KIT, in combinazione con everolimus per il trattamento dei pazienti adulti con carcinoma a cellule renali in fase avanzata già sottoposti a una terapia mirata contro il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF). La combinazione ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa in PFS e un trend in OS (Study 205).⁵⁹

Al momento della stesura del capitolo, in attesa dell'approvazione AIFA di altri farmaci e/o altre combinazioni, le opzioni terapeutiche più indicate e più frequentemente utilizzate sono: per la prima linea sunitinib o pazopanib o in alternativa bevacizumab-interferone; per la seconda linea nivolumab o cabozantinib, oltre ad axitinib dopo sunitinib; per la terza linea nivolumab o cabozantinib a seconda del farmaco ricevuto in seconda linea; o in alternativa everolimus o sorafenib.

Il **carcinoma renale non a cellule chiare** rappresenta il 25% circa di tutti i carcinomi renali. I tipi istologici più frequenti sono rappresentati da: carcinoma a cellule papillari 1 e 2 (15%), a cellule cromofobe (5%), con traslocazione Xp11, cellule dei collettori, non classificati e carcinoma a componente sarcomatoide.⁶⁰ Nel setting metastatico si riscontrano più frequentemente i papillari di tipo 2 e i non classificati che sono ritenuti tra i più aggressivi. La maggior parte dei dati sull'attività dei farmaci proviene da studi di fase II o dagli studi di expanded access, con utilizzo di farmaci anti-mTOR (everolimus) e anti-VEGF (sunitinib, sorafenib), nei quali una certa percentuale di carcinomi renali è rappresentata dalle istologie non a cellule chiare.

Un'opzione terapeutica per il carcinoma del rene non a cellule chiare ad alto rischio è rappresentata dal temsirolimus, valutato nello studio ARCC di fase III⁶¹ in confronto con interferone α , in pazienti in prima linea metastatica che presentavano 3 o più fattori di rischio. Recentemente lo studio di fase II randomizzato ASPEN⁶² in prima linea metastatica ha dimostrato la superiorità di sunitinib versus everolimus in PFS, particolarmente per i pazienti a rischio basso e intermedio e con istologia papillare. Dai dati emerge che i pazienti ad alto rischio e con istotipo cromofobo traggono maggiore beneficio dall'everolimus. Lo studio di fase II ESPN,⁶³ che ha valutato come trattamento di prima linea everolimus o sunitinib con successivo crossover, conferma la non superiorità in PFS di everolimus versus sunitinib in prima e seconda linea metastatica, ad eccezione dell'istotipo cromofobo che ha mostrato un trend a favore dell'everolimus.

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

La chemioterapia trova attualmente una probabile indicazione, in casi selezionati, come nel carcinoma dei dotti collettori⁶⁴ e nel carcinoma renale a componente sarcomatoide.⁶⁵

La radioterapia è un trattamento efficace nella palliazione dei sintomi e nel rallentamento della progressione di malattia nelle metastasi ossee e cerebrali.⁶⁶

Conclusioni

La continua ricerca di nuovi farmaci a bersaglio molecolare, di immunoterapici e di nuove schedule di somministrazione, quali la sequenziale o l'associazione, tende all'ottenimento di una strategia terapeutica meno tossica, più efficace e con minor sviluppo di resistenze. Con l'intento di limitare la tossicità attesa da farmaci a bersaglio molecolare, resta da stabilire con precisione la durata e la tempistica del trattamento. Dai dati preliminari emerge che, in casi selezionati con malattia metastatica a basso rischio, può essere preso in considerazione il differimento del trattamento con anti-VEGF, in alternativa all'inizio immediato⁶⁷ e che è possibile interrompere il trattamento fino a progressione in presenza di stabilità di malattia o di risposta completa duratura.⁶⁸ Simile risultato è stato recentemente ottenuto nei pazienti in trattamento immunoterapico con anti-PD-1/PD-L1 in cui la risposta si è mantenuta per 6 mesi e oltre, nonostante la sospensione dovuta a tossicità.⁶⁹ La continua immissione in clinica di nuovi farmaci induce una continua rivalutazione nelle sequenze terapeutiche rispetto agli standard conosciuti.^{66,70} È auspicabile l'identificazione di biomarker tumore-specifici in grado di predire la risposta ad un farmaco specifico massimizzando in tal modo l'efficacia e minimizzando la tossicità.^{66,70}

BIBLIOGRAFIA

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon, 2004.
2. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, Masuyer R. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. *Int J Cancer* 1994; 59:494-504.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC Monographs volumes 1 to 42. IARC Press, Lyon, 1987.
4. International Agency for Research on Cancer. IARC handbooks of cancer prevention. Weight control and physical activity. IARC Press, Lyon, 2002.
5. Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, et al. Obesity and renal cell cancer-a quantitative review. *Br J Cancer* 2001; 85:984-90.
6. Bergström A, Pisani P, Tenet V, et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91:421-30.
7. Axwijk PH, Kluijft I, de Jong D, et al. Hereditary causes of kidney tumours. *Eur J Clin Invest* 2010; 40:433-9.
8. Verine J, Pluvinage A, Bousquet G, et al. Hereditary renal cancer syndromes: an update of a systematic review. *Eur Urol* 2010; 58:701-10.
9. Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumor suppressor gene and kidney cancer. *Clin Cancer Res* 2004; 10:6290S-5S.
10. Montani M, Heinimann K, von Teichman A, et al. VHL gene deletion in single renal tubular epithelial cells and renal tubular cysts: further evidence for a cyst-dependent progression pathway of clear cell renal carcinoma in von Hippel-Lindau disease. *Am J Surg Pathol* 2010; 34:806-15.
11. Lindor NM, Dechet CB, Greene MH, et al. Papillary re-

- nal cell carcinoma: analysis of germline mutations in the MET proto-oncogene in a clinic-based population. *Genet Test* 2001; 5:101-16.
12. AIOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore, Brescia, 2015.
 13. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
 14. Dabestani S, Thorstenson A, Lindblad P, et al. Renal cell carcinoma recurrences and metastases in primary non-metastatic patients: a population-based study. *World J Urol* 2016; 34:1081-6.
 15. Gill IS, Aron M, Gervais DA, Jewett MA. Small renal mass. *N Engl J Med* 2010; 362:624-34.
 16. Frank I, Blute ML, Cheville JC, et al. Solid renal tumors: An analysis of pathological features related to tumor size. *J Urol* 2003; 170:2217-20.
 17. Burrini R, Lhermitte B, Cerantola Y, et al. The role of renal biopsy in small renal masses. *Can Urol Assoc J* 2016; 10:E28-E33.
 18. Finelli A, Ismaila N, Bro B, et al. Management of small renal masses: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35 (6):668-80.
 19. Campbell SC, Novick AC, Belldegrun A, et al. Guideline for management of the clinical T1 renal mass. *J Urol* 2009; 182:1271-9.
 20. Thompson RH, Atwell T, Schmit G, et al. Comparison of partial nephrectomy and percutaneous ablation for cT1 renal masses. *Eur Urol* 2015; 67:252-9.
 21. 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.
 22. Heng D, Wells J, Rini B, et al. Cytorreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the international metastatic renal cell carcinoma database consortium. *Eur Urol* 2014; 66:704-10.
 23. Thomas AZ, Adibi M, Borregales LD, et al. Role of metastasectomy in metastatic renal cell carcinoma. *Curr Opin Urol* 2015; 25 (5):381-9.
 24. Lam JS, Shvarts O, Leppert JT, et al. Postoperative surveillance protocol for patients with localized and locally advanced renal cell carcinoma based on a validated prognostic nomogram and risk group stratification system. *J Urol* 2005; 174 (2):466-72.
 25. Haas NB, Manola J, Uzzo RG, et al. Adjuvant sunitinib or sorafenib for high-risk, non-metastatic renal-cell carcinoma (ECOG-ACRIN E2805): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial. *The Lancet* 2016; 10032:2008-16.
 26. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant sunitinib in high-risk renal-cell carcinoma after nephrectomy. *N Engl J Med* 2016; 375:2246-54.
 27. Haas NB, Manola J, Dutcher JP, et al. Adjuvant treatment for high-risk clear cell renal cancer: updated results of a high-risk subset of the ASSURE randomized trial. *JAMA Oncol* 2017; doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0076.
 28. Motzer RJ, Ravaud A, Patard JJ, et al. Adjuvant Sunitinib for High-risk Renal Cell Carcinoma After Nephrectomy: Subgroup Analyses and Updated Overall Survival. *Eur Urol* 2018; 73, Issue 1, 62-68
 29. Motzer RJ, Haas NB, Donskov F et al: Randomized phase III trial of adjuvant pazopanib versus placebo after nephrectomy in patients with locally advanced renal cell carcinoma (RCC) (PROTECT). *J Clin Oncol* 2017; 35, no. 15, 4507-4507.
 30. Chamie K, Donin NM, Klöpfer P, et al. Adjuvant Weekly Girentuximab Following Nephrectomy for High-Risk Renal Cell Carcinoma: The ARISER Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017 Jul 1;3(7):913-920.doi: 0.1001/jamaoncol.2016.4419.
 31. Patard JJ, Thuret R, Raffi A, et al. Treatment with sunitinib enabled complete resection of massive lymphadenopathy not previously amenable to excision in a patient with renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2009; 55:237-9.
 32. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, et al. Neoadjuvant sunitinib induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma atrial thrombi. *Eur Urol* 2008; 53:845-8.
 33. Schrader AJ, Steffens S, Schnoeller TJ, et al. Neoadjuvant therapy of renal cell carcinoma: A novel treatment option in the era of targeted therapy? *International Journal of Urology* 2012; 19:903-7.
 34. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *JNCI J Natl Cancer Inst* 2017; 109 (9):dx030.
 35. AIRTUM Working Group. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. Rapporto 2016. *Epidemiol Prev* 2017; 2 (Suppl. 1):140-3.
 36. Srigley JR, Delahunt B, Eble JN, et al. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classification of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol* 2013; 37:1469-89.
 37. 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.
 38. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5794-9.
 39. Bex A, Mulders P, Jewett M.A.S. et al: Immediate versus deferred cytorreductive nephrectomy (CN) in patients with synchronous metastatic renal cell carcinoma (mRCC) receiving sunitinib (EORTC 30073 SURTIME) *Annals of Oncology* (2017) 28 (suppl_5): v605-v649. 10.1093/annonc/mdx440
 40. Mejean A, Ravaud A, Thezenas S et al. Sunitinib Alone or after Nephrectomy in Metastatic Renal-Cell Carcinoma. *New Engl J Med* 2018, June 3rd DOI: 10.1056/NEJMoa1803675
 41. 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.
42. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol* 2010; 28:2144-50.
 43. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356:2271-81.
 44. 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; 28:1061-8.
 45. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, et al. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer* 2013; 49 (6):1287-96. doi: 10.1016/j.ejca.2012.12.010
 46. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, et al. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 2014; 370:1769-70.
 47. Heng DY, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009; 27:5794-9.
 48. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or intermediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2017; 35:591-7.
 49. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S, et al. Progression-free survival (PFS) by independent review and updated overall survival (OS) results from Alliance A031203 trial (CABOSUN): Cabozantinib versus sunitinib as initial targeted therapy for patients (pts) with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). In: Proceedings from the 2017 ESMO Congress; September 8-12, 2017; Madrid, Spain. Abstract LBA38
 50. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018;378(14):1277.
 51. Motzer R, Powles T, Atkins M, et al. IMmotion151: A Randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma. Presented at the 2018 Genitourinary Cancers Symposium.
 52. Motzer RJ, Eisen T, Hutson TE, et al. Overall survival in patients from a phase III study of tivozanib hydrochloride versus sorafenib in patients with renal cell carcinoma. *J Clin Oncol*. 31, 2013 (suppl 6; abstr 350).
 53. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *NEJM* 2015; 19:1803-13.
 54. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17 (7):917-27.
 55. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378:1931-9.
 56. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116:4256-65.
 57. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. TARGET Study Group. Sorafenib in advanced clear-cell renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007; 356 (2):125-34.
 58. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2014; 32 (8):760-7.
 59. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H, et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: A randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:1473-82.
 60. Heng DY, Choueiri TK. Non-clear cell renal cancer: features and medical management. *J Natl Compr Canc Netw* 2009; 7:659-65.
 61. Dutcher JP, de Souza P, McDermott D, et al. Effect of temsirolimus versus interferon-alpha on outcome of patients with advanced renal cell carcinoma of different tumor histologies. *Med Oncol* 2009; 26:202-9.
 62. Armstrong AJ, Hlabi S, Eisen T, et al. Everolimus versus sunitinib for patients with metastatic non-clear cell renal cell carcinoma (ASPEN): a multicentre, open-label, randomised phase 2 trial. *The Lancet Oncology* 2016; 17 (3):378-88.
 63. Tannir MN, Jonasch E, Albiges L, et al. Everolimus Versus Sunitinib Prospective Evaluation in Metastatic Non-Clear Cell Renal Cell Carcinoma (ESPN): A Randomized Multicenter Phase 2 Trial. *Eur Urol*; 69:866-74.
 64. Oudard S, Banu E, Vieillefond A, et al. Prospective multicenter phase II study of gemcitabine plus platinum salt for metastatic collecting duct carcinoma: results of a GETUG (Groupe d'Études des Tumeurs Uro-Génitales) study. *J Urol* 2007; 177:1698-702.
 65. Haas NB, Lin X, Manola J, et al. A phase II trial of doxorubicin and gemcitabine in renal cell carcinoma with sarcomatoid features: ECOG 8802. *Med Oncol* 2012; 29:761-7.
 66. Escudier B, Porta C, Schmidinger M, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl. 5):58-68.
 67. Rini BI, Dorff TB, Elson P. A prospective observational study of metastatic renal cell carcinoma (mRCC) prior to initiation of systemic therapy. *J Clin Oncol* 2014; 32:5 (Suppl.; Abstr 4520).
 68. Mittal K, Derosa L, Albiges L. Outcomes of treatment cessation in select metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients. *J Clin Oncol* 2014; 32:5 (Suppl.; Abstr 4521).
 69. McKay RR, Martini D, Brandao Moreira R, et al. Outcomes of PD-1/PD-L1 responders who discontinue therapy for immune-related adverse events (irAEs): results of a cohort of patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2017; 35 (Suppl. 6S; Abstr 467).
 70. Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376:354-66.

Sarcomi dei tessuti molli

Alessandro Comandone¹, Antonella Boglione² e AIRTUM Working Group

¹ SC di Oncologia, Ospedale Humanitas Gradenigo Torino - alessandro.comandone@gradenigo.it

² SC di Oncologia, Ospedale Humanitas Gradenigo Torino - antonella.boglione@gradenigo.it

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI	
Incidenza	Nel 2018 in Italia sono attesi circa 2.100 nuovi casi di sarcomi maligni, 1.200 tra gli uomini e 900 tra le donne.
Mortalità	I decessi per sarcoma dei tessuti molli rappresentano lo 0,5% dei decessi oncologici in entrambi i sessi.
Sopravvivenza a 5 anni	53%.
Fattori di rischio	Radiazioni, cloruro di vinile, erbicidi, edemi cronici, neurofibromatosi tipo 1.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare
Trattamento	<i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it

Fattori di rischio

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

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

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

In considerazione della rarità dei STM e della ubiquità della loro manifestazio-

ne non è possibile pianificare alcuno screening di popolazione. È possibile invece sensibilizzare la popolazione e i medici di famiglia nel prendere in considerazione masse dei tessuti molli insorte recentemente o aumentate rapidamente di volume. Masse superficiali di dimensioni maggiori di 5 cm di diametro o profonde superiori a 3 cm vanno sempre considerate pericolose e sottoposte ad indagini per definirne la natura o il paziente va inviato ad un Centro di riferimento per queste patologie.^{9,10}

Incidenza

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

I tumori benigni dei tessuti molli sono certamente più numerosi delle forme maligne: il rapporto è di 5 casi di sarcomi su 100.000 abitanti all'anno rispetto a oltre 300 casi su 100.000 abitanti all'anno per le forme benigne.¹

Il riconoscimento e la definizione degli istotipi specifici nei STM costituisce una necessità inderogabile, sia dal punto di vista diagnostico per uniformità di diagnosi, sia prognostico, sia per impostare una corretta terapia medica (*histology driven*). La classificazione corrente emanata dalla OMS nel 2013 si basa sull'integrazione tra morfologia, immunofenotipo e genotipo.¹¹

A causa delle incertezze nella diagnosi, la reale incidenza dei STM e dei singoli sottotipi è stata frequentemente sottostimata. Pur con tutte le difficoltà dovute alla corretta classificazione di queste neoplasie nei registri di popolazione, l'incidenza dei STM sembra essere abbastanza simile nelle diverse Nazioni: si contano infatti circa 3.000 casi all'anno in Gran Bretagna su 60 milioni di abitanti,^{1,12} 12.000 casi negli USA su 300 milioni di abitanti.² In Italia i casi di sarcomi sono approssimativamente 2.000 all'anno.^{13, Tabella 5}

Nel mondo i STM colpiscono 2,8-5,1 soggetti ogni 100.000 ogni anno con una lieve maggiore incidenza nei maschi (rapporto M:F 1,1:1).¹³

Incidenza in Italia

Nel 2018 sono attesi circa 2.100 nuovi casi di sarcomi maligni, 1.200 tra gli uomini e 900 tra le donne,^{Tabella 5} (pari all'1% dei tumori totali, in entrambi i sessi). Il tumore è più frequente nelle fasce di età giovanili in cui rappresenta il 2% dei tumori negli uomini e l'1% nelle donne; molto più rara è l'incidenza negli ultracinquantenni. Il rischio di sviluppare un sarcoma è più elevato negli uomini (1 su 265) che nelle donne (1 su 452).^{Tabella 4} in entrambi i sessi il rischio cresce all'aumentare dell'età. L'incidenza al Nord Italia è lievemente superiore rispetto alle Regioni del Centro-Sud, sia nelle donne sia negli uomini.^{Tabella 15-16}

I STM possono manifestarsi in ogni parte del corpo, ma circa il 70% è localizzato nelle estremità e nei cingoli, il 10% nel tronco, il 10% nel retroperitoneo. Il restante 5% nei visceri e il 5% nel distretto ORL.¹⁰ Il 60% dei STM è localizzato nei tessuti profondi e le loro dimensioni sono in genere maggiori di quelli localizzati a livello superficiale che rappresentano il 30% del totale.¹⁰ Circa il 10% dei pazienti con STM ha già metastasi, soprattutto polmonari, alla diagnosi.

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

Mortalità

Secondo i dati AIRTUM questi tumori rappresentano lo 0,5% dei decessi oncologici in entrambi i sessi. Il rischio di morire è pari a 1 su 733 negli uomini e 1 su 1093 nelle donne.^{Tabella 11} La mortalità non mostra differenze rilevanti per area geografica.^{Tabelle 17-18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con sarcomi dei tessuti molli è pari a 65%, uguale in donne e uomini. La probabilità di sopravvivere a 5 anni, partendo dal primo anno dalla diagnosi, è del 75% o del 91% se tale valutazione viene effettuata al quinto anno. Si evidenziano percentuali di sopravvivenza a 5 anni diverse per macroaree geografiche: Centro-Nord Italia (66-67%) e Sud (57%).^{Tabella 28}

La prognosi migliore è legata:^{14,15}

- alle dimensioni del sarcoma (migliore se diagnosticati con diametro <5 cm);
- alla posizione in tessuti superficiali (i sarcomi superficiali sono diagnosticati in media con un diametro di 5 cm, mentre i sarcomi profondi o viscerali hanno un diametro medio alla diagnosi di 9 cm). I sarcomi del retroperitoneo sono spesso diagnosticati con diametri nettamente superiori;¹¹
- al grading: più alto è il grading e peggiore è la prognosi;^{11,15}
- alla radicalità dell'intervento e alla integrità dei margini, considerati due elementi fondamentali per il buon esito chirurgico;^{15,16}
- alla concentrazione dei casi in Centri con elevata expertise come garanzia di migliore risultato.¹⁶

Le terapie ancillari (chemioterapia e radioterapia) hanno un ruolo più modesto nel migliorare l'esito sulla sopravvivenza,¹⁴ ma vanno sempre considerate in un ambito di trattamento pluridisciplinare.

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di sarcoma sono oltre 20.000. Il tasso di prevalenza, per 100.000 abitanti, è pari a 42 nelle Regioni del Nord e 33 e 30 nelle aree del Centro e Sud Italia. Quasi il 70% dei casi prevalenti ha ricevuto la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (92/100.000).

Terapia

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

Per i sarcomi degli arti e dei cingoli, fino agli anni '80, le amputazioni superavano il 20%. Con l'introduzione del concetto di compartimento¹⁷ si cambiò strategia con l'applicazione di trattamenti più conservativi.

Il compartimento anatomico è definito come un'area corporea delimitata da bar-

riere che resistono all'invasione neoplastica e alla disseminazione dei microsattelliti di sarcoma.¹⁸ Le barriere anatomiche sono costituite da fasce muscolari, tendini, avventizia dei grandi vasi, periostio, perinervio, membrane sinoviali.^{17,18}

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

L'intervento si definisce radicale quando si verifica l'asportazione in blocco del sarcoma e del compartimento e il risultato prognostico è equiparabile ad un'amputazione.¹⁷ Se invece intorno al sarcoma si asporta solo uno strato di tessuto sano, l'intervento si definisce ampio, con rischi di recidiva locale del 10-30%. Se la resezione cade all'interno della pseudo capsula, l'intervento è marginale con rischi di recidive del 30-60%. Se infine l'exeresi cade nel tumore, l'intervento è intralesionale e ha un rischio di ricaduta pressoché totale.¹⁷

La definizione del margine adeguato dipende da numerosi fattori quali il tipo istologico, i trattamenti preoperatori praticati, la presenza di barriere anatomiche, il corretto marcamento dei margini con inchiostro di china e l'orientamento del pezzo chirurgico.

Per definizione gli interventi in aree extracompartimentali non sono mai radicali. Il risultato può essere migliorato con un trattamento radiante pre o postchirurgico.¹⁷ La presenza di margini positivi espone non solo ad un aumentato rischio di recidiva locale ma può influenzare la sopravvivenza.¹⁶ Quando possibile la presenza di un margine positivo va affrontata con un intervento di radicalizzazione.

Il trattamento di un STM in sede superficiale deve tenere conto che i margini a livello di cute e sottocute devono essere ampi perché i tessuti superficiali hanno minore capacità di contenere la crescita neoplastica.

A livello degli arti e dei cingoli la scelta dell'intervento differisce a seconda che il STM sia in area compartimentale o extracompartimentale e va pianificata in ambito pluridisciplinare per ridurre se possibile l'ampiezza dell'intervento, garantendo comunque la radicalità, eventualmente con l'applicazione di una chemioterapia o radioterapia pre-operatoria.^{9,10,14}

Trattamento adiuvante e neoadiuvante

In caso di intervento chirurgico radicale o compartimentale, la radioterapia adiuvante può essere omessa. Una chirurgia ampia è seguita da radioterapia se il sarcoma è G2-G3, profondo o di dimensioni >5 cm.^{9,10,14}

La radioterapia va proposta nei casi di sarcoma di alto grado (G3), profondo anche se le dimensioni sono <5 cm, oppure se il sarcoma è superficiale, ma G3 o se ha dimensioni >5 cm.^{9,10,14.}

La chemioterapia adiuvante nei STM operati radicalmente è oggetto di discussione ormai da più di 30 anni, poiché i dati di sopravvivenza per i pazienti trattati e guariti localmente variano dal 30 al 90% e la sopravvivenza in molti casi è legata alla comparsa di metastasi a distanza, soprattutto polmonari. L'applicazione di un trattamento chemioterapico postoperatorio dovrebbe dunque ridurre il rischio di metastasi a distanza.

Molteplici sono gli studi effettuati su questo argomento dagli anni '80 del secolo scorso, a cui si associano due metanalisi.^{9,10,14,19,20}

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

Nei primi anni '90 sono stati ideati studi di chemioterapia adiuvante con maggiore uniformità dei criteri di selezione. La chemioterapia è basata su antracicline e ifosfamide, a dosi più elevate e supportata da fattori di crescita ematopoietici.

Le due metanalisi pubblicate evidenziano un modesto vantaggio indotto dalla chemioterapia adiuvante sulla sopravvivenza libera da malattia (7%) e sulla sopravvivenza globale (4% a 10 anni).^{19,20} La metanalisi di Pervaiz ha inoltre evidenziato i seguenti odd ratio a favore della chemioterapia adiuvante: 0,73 sulla ricaduta locale, 0,67 sulla ricaduta a distanza e 0,56 per la sopravvivenza globale.²⁰

Un successivo studio dell'EORTC²¹ ha invece offerto risultati del tutto contrari, non evidenziando alcun beneficio per la chemioterapia né in controllo locale o a distanza della malattia né sulla sopravvivenza. Pertanto la chemioterapia adiuvante nei STM operati radicalmente è ancora oggetto di dibattito e se applicata va utilizzata in caso di STM profondi, di alto grado, operati radicalmente e preferibilmente in persone con buon performance status vista la elevata tossicità dei trattamenti.^{9,10}

La radioterapia e la chemioterapia adiuvante non vanno mai intese come salvataggio di interventi inadeguati che vanno necessariamente sottoposti a nuova chirurgia presso un Centro di riferimento.^{9,10,14}

Più recentemente i trattamenti ancillari alla chirurgia possono essere praticati come terapie neoadiuvanti. I trattamenti neoadiuvanti possono portare ad un migliore controllo locale con più facile operabilità. Inoltre l'inizio precoce della chemioterapia potrebbe anticipare l'effetto sulle micrometastasi portando ad un migliore controllo sistemico della malattia.^{22,23}

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

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

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

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

I farmaci utilizzati con finalità neoadiuvante sono generalmente un'antraciclina (adriamicina o epirubicina) con ifosfamide. Lo studio italiano dell'Italian Sarcoma Group (ISG) ha posto a confronto due bracci di trattamento: farmorubicina e ifosfamide, 3 cicli preoperatori comuni ai 2 bracci → intervento chirurgico → solo controllo verso altri 2 cicli della stessa chemioterapia dopo la chirurgia, dimostrando l'equivalenza delle due strategie, sia nel controllo locale che della malattia a distanza. Sembra

dunque che tre cicli di polichemioterapia preoperatoria contenente antracicline siano da consigliare. La chemioterapia preoperatoria è dunque un trattamento proponibile in tutte le presentazioni con resecabilità dubbia o in cui ci si attenda una qualche marginalità. Se possibile e clinicamente indicata, la combinazione con la radioterapia può migliorare il risultato ottenibile con la sola chemioterapia preoperatoria e riduce i rischi di danneggiare alcune strutture nobili molto vicine al tumore.²³

Lo studio multinazionale di chemioterapia neoadiuvante orientata sull'istotipo²⁵ è stato chiuso nel 2016 per inferiorità del braccio sperimentale: il trattamento preoperatorio con antracicline+ifosfamide si è dimostrato superiore alle altre combinazioni di chemioterapia in tutti i sottotipi istologici, tranne nel liposarcoma mixoide in cui la trabectedina ha dimostrato pari efficacia. Antracicline + ifosfamide in ambito neoadiuvante sono dunque ancora oggi lo standard terapeutico.

Trattamento della malattia metastatica

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

Dopo accurata stadiazione, per verificare l'estensione della malattia si deve distinguere tra malattia polmonare esclusiva e potenzialmente resecabile e malattia polmonare non resecabile o ogni altro caso di malattia extrapolmonare.^{9,10,26}

Se le metastasi polmonari sono resecabili, il trattamento chirurgico è l'approccio da preferire. Non vi sono dimostrazioni che una chemioterapia adiuvante possa migliorare gli esiti sulla sopravvivenza. Il 16% dei pazienti sottoposti a metastasectomia polmonare radicale è vivo a 10 anni. Un intervallo libero >1 anno tra la resezione del sarcoma primitivo e la comparsa di metastasi polmonari e un numero di lesioni inferiore a 4 sono stati identificati come possibili fattori prognostici positivi che possono indurre all'intervento.²⁶

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

La chemioterapia standard nei sarcomi metastatici è basata sulle antracicline come trattamento di prima linea. L'associazione polichemioterapica con ifosfamide (AI) o dacarbazina (MAID) offre un maggior numero di risposte ma non benefici sulla sopravvivenza. La combinazione va proposta in caso di necessità di controllo di malattia per un potenziale intervento successivo e con paziente in buon performance status.^{27,28}

Da alcuni anni si sta concretamente valutando una chemioterapia orientata sull'istotipo anche in fase metastatica. Adriamicina + dacarbazina o gemcitabina + taxotere sono opzioni in caso di leiomiomasarcoma o di sarcoma polimorfo indifferenziato, tipi istologici in cui l'ifosfamide si dimostra meno attiva.^{29,30}

Negli angiosarcomi l'alternativa all'antraciclina sono: taxolo monofarmaco,³¹ gemcitabina + taxotere o gemcitabina monofarmaco.^{29,30} Imatinib è la prima scelta nei pazienti con dermatofibrosarcoma protuberans non operabile o metastatico.³²

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

- trabectedina è un'opzione nei leiomiomasarcomi uterini ed extrauterini e nei lipo-

sarcomi mixoidi e indifferenziati. Ha inoltre dimostrato una buona attività nei sinovial-sarcomi;³³

- nel leiomiomasarcoma uterino e non la combinazione gemcitabina ± taxotere ha offerto buoni risultati in seconda linea;²⁹
- ifosfamide a dosi di 14 g/m² ha dimostrato attività di seconda linea nei MPNST e in altri sarcomi anche se pretrattati con lo stesso farmaco ma a dosi <10 g/m²;³⁴
- pazopanib è l'unico farmaco a bersaglio molecolare approvato come seconda linea e successive in molte forme istologiche tranne il liposarcoma;³⁵
- eribulina ha dimostrato attività nel liposarcoma;³⁶
- in prima linea l'associazione di un'antraciclina + olaratumab, un anti-PDGFR, sembra offrire vantaggi sia in PFS (*progression free survival*) che in sopravvivenza;³⁷
- nel 2015 è stata valutato il ruolo della *best supportive care* in alternativa alla chemioterapia con risultati positivi per la chemioterapia sulla sopravvivenza e sul controllo dei sintomi;³⁸

Vi sono molte esperienze, ma limitate nei numeri e nella potenza dello studio, su nuovi agenti nei STM metastatici pretrattati. Tutte queste esperienze, pur avendo dimostrato una certa potenziale attività, restano non approvate dalle Autorità Regolatorie nazionali e sono per il momento da considerare off label. Citiamo gli inibitori di mTOR nei PECOMi³⁹, al pari di sunitinib nel TFS⁴⁰ e nel sarcoma alveolare delle parti molli.⁴¹ Nei sarcomi con la traslocazione di Alk (tumore miofibroblastico infiammatorio) ha dimostrato un'interessante attività crizotinib.⁴²

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

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

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

I sarcomi del retroperitoneo

I sarcomi del retroperitoneo (SRP) sono un gruppo di sarcomi rari ma istologicamente più omogenei rispetto ai STM delle estremità e dei cingoli. Rappresentano il 10% dei STM e l'incidenza è di 0,3-0,4 per 100.000. Il picco di incidenza è attorno alle 5-6 decadi di vita.⁴³

I tipi istologici quasi esclusivi sono liposarcomi (ben differenziati, dedifferenziati, mixoidi, a cellule rotonde) leiomiomasarcomi, sarcomi pleomorfi indifferenziati oltre ai rari MPNST (tumori maligni delle guaine nervose periferiche).⁴⁴

I pazienti con SRP hanno abitualmente una diagnosi tardiva, perché il tumore può raggiungere dimensioni considerevoli prima di diventare sintomatico.^{43,44,45}

La prognosi è correlata ad alcuni elementi: le dimensioni del tumore, il tipo istologico, il grading e la radicalità dell'intervento.^{44,46}

L'intervento difficilmente riesce ad essere ampio e radicale, più frequentemente è marginale proprio per la struttura anatomica del retroperitoneo.^{44,45,46} La ricaduta locale è un evento frequente e può verificarsi anche dopo lungo tempo e si stima avvenga nel 70% dei casi.^{43,45,46}

Un approccio chirurgico più moderno è rappresentato dalla chirurgia multiviscerale che coinvolge non solo il sarcoma ma anche gli organi adiacenti apparentemente sani.^{44,45,46} In realtà in oltre il 25% dei casi gli organi posti a contatto con il RPS risultano macroscopicamente infiltrati.⁴⁵

Per migliorare il risultato della chirurgia si è teorizzato un impiego delle terapie ancillari, radioterapia e chemioterapia, sia in fase neoadiuvante che postoperatoria.^{9,10}

Il loro ruolo è ancora da validare soprattutto nei termini di sopravvivenza. Di certo sappiamo che la radioterapia adiuvante non va più consigliata per l'inefficacia nel prevenire le recidive e per i gravi effetti collaterali che può determinare agli organi sani circostanti.^{9,10}

I SRP si caratterizzano oltre che per una elevata recidività locale (70%) per una bassa potenzialità di metastatizzazione a distanza (<10%) soprattutto nelle prime fasi di malattia. Con il ripetersi delle recidive locali tendono ad aumentare anche le localizzazioni a distanza.^{9,10,45,46}

In caso di recidiva locale o di metastasi reseccabili il reintervento è l'opzione preferibile. Difficilmente si riesce a eradicare la malattia ma migliora il controllo locale e la sopravvivenza.^{9,10,46}

In caso di malattia non reseccabile l'opzione di scelta è la chemioterapia con gli stessi farmaci indicati in precedenza per i STM degli arti e dei cingoli.^{9,10,45,46,47}

Le percentuali di risposta sono comunque limitate e di beneficio modesto sulla sopravvivenza con una sopravvivenza mediana che non supera i 9 mesi.⁴⁸

BIBLIOGRAFIA

1. I tumori in Italia - Rapporto 2006. I dati di incidenza e mortalità dei Registri Tumori generali, 1998-2002. www.registri-tumori.it/incidenza1998-2002/gruppi.html
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, et al. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43-66.
3. Rasmussen SA, Friedman JM. NF1 gene and neurofibromatosis 1. *Am J Epidem* 2000; 151:33-40.
4. Chen CS, Suthers G, Carroll J, et al. Sarcoma and familial retinoblastoma. *Clin Exper Ophthalmol* 2003; 31:392-6.
5. Bell DW, Varley JM, Szydio TE, et al. Heterozygous germline hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science* 1999; 286:2528-31.
6. Naylor EW, Gardner E, Richards RC. Desmoid tumors and mesenteric fibromatosis in Gardner's syndrome: report of Kindred 109. *Arch Surg* 1979; 114 (10):1181-5. doi:10.1001/archsurg.1979.01370340087015.
7. Erikson-Johnson MR, Chou MM, Evers BR, et al. Exposure to dioxin as a risk factor for soft tissue sarcomas: a population based case control study. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:486-90.
8. Huang YQ, Li JJ, Rush MG, et al. HPV-16-related DNA sequences in Kaposi's sarcoma. *Lancet* 1992; 339 (8792):515-8.
9. Esmo Guidelines Committee and EUROCAN. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 0 (Supplement 0): iv1-iv17, 2018.
10. AAVV. AIOM, Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee Guida per sarcomi dei tessuti molli e GIST 2017.
11. AAVV. WHO classification of tumours of soft tissue and bone. Fletcher CD, Hogendoorn PC, Mertens F, eds. 2013; 14-21.
12. AAVV. Survival of cancer patients in Europe, 1999-2007: the Eurocare 5 study. Minicozzi P, Otter R, Primit-Zakely M, Francisci S, eds. *Eur J Cancer* 2015; 2099-268.
13. AIRTUM AIOM. I numeri del cancro in Italia 2018.

14. Clark MA, Fisher C, Judson I, et al. Soft-tissue sarcomas in adult. *NEJM* 2005; 353:701-11.
15. Pisters PW, Leung DH, Woodruff J, et al. Analysis of prognostic factors in 1,041 patients with localized soft tissue sarcomas on the extremities. *J Clin Oncol* 1996; 14:1679-89.
16. Gronchi A, Verderio P, De Paoli A, et al. Quality of surgery and neoadjuvant combined therapy in the ISG-GEIS trial on soft tissue sarcomas of limbs and trunk wall. *Ann Oncol* 2013; 24:817-23.
17. Enneking WF, Spainer SS, Malawer MM. The effect of the anatomic setting on the results of surgical procedures for soft parts sarcoma of the thigh. *Cancer* 1981; 47 [5]:1005-22.
18. Kawaguchi N, Ahmed AR, Matsumoto S, et al. The concept of curative margins in surgery for bone and soft tissue sarcoma. *Clin Orthop* 2004; 419:165-72.
19. Sarcoma Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy for localised resectable soft-tissue sarcoma in adult: meta-analysis of individual data. *Lancet* 1997; 350:1647-54.
20. Pervaiz N, Colterjohn N, Farrokhyar F, et al. A systematic meta-analysis of randomized controlled trials of adjuvant chemotherapy for localized resectable soft-tissue sarcoma. *Cancer* 2008; 113:573-81.
21. Le Cesne A, Ouali M, Leahy MG, et al. Doxorubicin-based adjuvant chemotherapy in soft tissue sarcoma: pooled analysis of two STBSG-EORTC phase III clinical trials. *Ann Oncol* 2014; 25:2425-32.
22. Gronchi A, Frustaci S, Mercuri M, et al. Short full dose adjuvant chemotherapy in high risk adult soft tissue sarcomas: a randomized clinical trial from the Italian Sarcoma Group and the Spanish Sarcoma Group. *J Clin Oncol* 2012; 30:850-6.
23. Saponara M, Stacchiotti S, Casali PG, Gronchi A. (Neo) adjuvant treatment in soft tissue sarcomas. The unsolved affair. *Eur J Cancer* 2017; 70:1-11.
24. Beane JD, Yang JC, White D, et al. Efficacy of adjuvant radiation therapy in the treatment of soft tissue sarcoma of the extremity: 20-year follow-up of a randomized prospective trial. *Ann Surg Oncol* 2014; 21:2484-9.
25. Gronchi A, Ferrari S, Quagliolo V et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy in patients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-STSS 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol*. 2017 Jun;18(6):812-822.
26. Roth JA, Putnam JB, Wesley MN, et al. Differing determinants of prognosis following resection of pulmonary metastasis from osteogenic and soft tissue sarcoma patients. *Cancer* 1985; 55:1361-6.
27. Van Glabbeke N, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens – a European Organization for Research and Treatment of Cancer soft tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999; 17:150-7.
28. Judson I, Verweij J, Gelderblom H, et al. European Organisation and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Doxorubicin alone versus intensified doxorubicin plus ifosfamide for first-line treatment of advanced or metastatic soft-tissue sarcoma: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:41-423.
29. Hensley ML, Maki R, Venkatraman E, et al. Gemcitabine and docetaxel in patients with unresectable leiomyosarcoma: results of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2002; 20:2824-31.
30. Pautier P, Floquet A, Penel N, et al. Randomized multicenter and stratified phase II study of gemcitabine alone versus gemcitabine and docetaxel in patients with metastatic or relapsed leiomyosarcomas: a Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer (FNCLCC) French Sarcoma Group Study (TAXOGEM study). *The Oncologist* 2012; 17:1213-20.
31. Italiano A, Cioffi A, Penel N, et al. Comparison of doxorubicin and weekly paclitaxel efficacy in metastatic angiosarcomas. *Cnc* 2012; 118:3330-6.
32. Rubin B, Schuetze SM, Eary JF, et al. Molecular targeting of platelet derived growth factor beta by Imatinib Mesylate in a patient with metastatic Dermatofibrosarcoma protuberans. *J Clin Oncol* 2002; 1:3586-91.
33. Demetri GD, Chawla SP, von Mehren M, et al. Efficacy and safety of trabectedin in patients with advanced or metastatic liposarcoma or leiomyosarcoma after failure of prior anthracyclines and ifosfamide: results of a randomized phase II study of two different schedules. *J Clin Oncol* 2009; 27:4188-93.
34. Le Cesne A, Antoine E, Spielmann M, et al. High-dose ifosfamide: circumvention of resistance standard-dose ifosfamide in advanced soft tissue sarcomas. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1600-8.
35. van der Graaf WT, Blay JY, Chawla SP, et al. Pazopanib for metastatic soft-tissue sarcoma (PALETTE): randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2012; 379: 1879-86.
36. Schöffski P, Chawla S, Maki RG et al. Eribulin versus dacarbazine in previously treated patients with advanced liposarcoma or leiomyosarcoma: a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2016;16;387(10028):1629-37.
37. Tap WD, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomized phase 2 trial. *The Lancet* 2016; 388: 488-97.
38. Kawai A, Araki N, Sugiura H, et al. Trabectedin monotherapy after standard chemotherapy versus best supportive care in patients with advanced translocation-related sarcoma: a randomized, open label, phase 2 study. *Lancet Oncology* 2015; 16:406-16.
39. Wagner AJ, Malinowska-Kolodziej I, Morgan JA et al. Clinical activity of mTOR inhibition with sirolimus in malignant perivascular epithelioid cell tumors: targeting the pathogenic activation of mTORC1 in tumors. *J Clin Oncol* 2010; 28: 835-840.
40. Stacchiotti S, Negri T, Libertini M, et al. Sunitinib malate in solitary fibrous tumor (SFT). *Ann Oncol*. 2012;23:3171-9.

41. Stacchiotti S, Negri T, Zaffaroni N, et al. Sunitinib in advanced alveolar soft part sarcoma: evidence of a direct antitumor effect. *Ann Oncol* 2011; 22 (7):1682-90.
42. Butrynski JE, D'Adamo DR, Hornick JL, et al. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N Engl J Med* 2010; 363:1727-33.
43. Windham TC, Pisters PW. Retroperitoneal sarcoma. *Cancer Control* 2005; 12:36-4.
44. Gronchi A, Miceli R, Shurell E et al. Outcome prediction in primary resected retroperitoneal soft tissue sarcoma: histology-specific overall survival and disease-free survival nomograms built on major sarcoma center data sets. *J Clin Oncol* 2013; 31: 1649-1655.
45. Porter GA, Baxter NN, Pisters PW. Retroperitoneal sarcoma: a population-based analysis of epidemiology, surgery, and radiotherapy. *Cancer* 2006; 106: 1610-1616.
46. Gronchi A, Strauss DC, Miceli R et al. Variability in Patterns of Recurrence After Resection of Primary Retroperitoneal Sarcoma (RPS): A Report on 1007 Patients From the Multi-institutional Collaborative RPS Working Group. *Ann Surg* 2016; 263: 1002-1009.
47. Bonvalot S, Rivoire M, Castaing M et al. Primary Retroperitoneal Sarcomas: a multivariate analysis of surgical factors associated with local control. *J Clin Oncol* 2008; 27:31-37.
48. Toulmonde M, Bonvalot S, Ray-Coquard I et al. Retroperitoneal sarcomas: patterns of care in advanced stages, prognostic factors and focus on main histological subtypes: a multicenter analysis of the French Sarcoma Group. *Ann Oncol* 2014; 25:730-734.

Sistema nervoso centrale

Giuseppe Lombardi¹, Vittorina Zagonel² e AIRTUM Working Group

¹Dipartimento di Oncologia Clinica e Sperimentale, Oncologia Medica 1, Istituto Oncologico Veneto – IRCCS Padova giuseppe.lombardi@iov.veneto.it

²Dipartimento di Oncologia Clinica e Sperimentale, Oncologia Medica 1, Istituto Oncologico Veneto – IRCCS Padova vittorina.zagonel@iov.veneto.it

SISTEMA NERVOSO CENTRALE	
Incidenza	In Italia sono attesi nel 2018 6.100 nuovi casi di tumori maligni del sistema nervoso centrale (SNC).
Mortalità	Nel 2015 si sono verificati 4.118 decessi per tumori maligni del SNC.
Sopravvivenza a 5 anni	24% a 5 anni.
Sopravvivenza a 10 anni	21% a 10 anni.
Fattori di rischio	Radiazioni gamma e X (definite dalla IARC cancerogeni del Gruppo 1), esposizione a campi elettromagnetici (limitata evidenza), alcune sindromi genetiche (ad esempio, NF1, NF2, Li-Fraumeni).
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

I tumori del sistema nervoso centrale (SNC) sono costituiti da un gruppo di entità eterogeneo per morfologia, sede d'insorgenza, aspetti biologici, clinici, prognostici e presumibilmente anche eziologici.¹ I tumori più frequenti sono rappresentati dai gliomi (astrocitomi, glioblastomi, oligodendrogliomi, ependimomi), dai medulloblastomi, dai meningiomi e da altri tumori più rari (emangioblastomi, germinomi). Per la loro frequenza (inferiore a 6 casi per 100.000 abitanti/anno) molti di questi tumori (astrocitomi, oligodendrogliomi, ependimomi, tumori neuronali, carcinomi del plesso co-roide, meningiomi maligni e tumori embrionali) rientrano nella definizione RARE-

CARE di tumori rari.² Fra i fattori di rischio, le esposizioni a radiazioni gamma e X sono definite dalla IARC cancerogeni del Gruppo 1 (agenti per i quali vi è sufficiente evidenza di effetto carcinogeno nell'uomo) per i tumori del SNC; per l'esposizione a campi elettromagnetici (inclusi quelli derivanti dall'uso di telefoni cellulari) è riconosciuta invece una limitata evidenza negli esseri umani (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/Table4.pdf>). Alcune sindromi genetiche sono associate a un maggior sviluppo di tumori del SNC, ad esempio le neurofibromatosi (tipo 1 e tipo 2) e la sindrome di Li-Fraumeni. Inoltre è stato osservato un maggior rischio di tipo familiare non associato a sindromi genetiche note.

Incidenza

Sono circa 6.100 i casi attesi di tumori maligni nel 2018, l'1,6% di tutti i nuovi casi di tumore, con circa il 54% di questi diagnosticati tra gli uomini.^{Tabella 5-6} Le stime dei Registri non includono, come previsto dalle regole internazionali di registrazione, le metastasi cerebrali. Nel tempo l'andamento dei tassi d'incidenza standardizzati per età è stabile in entrambi i sessi. I tassi d'incidenza non mostrano fluttuazioni geografiche rilevanti fra Nord, Centro e Sud Italia.^{Tabella 25, Figura 31 A-B}

Si tratta complessivamente di tumori di maggiore rilevanza nella popolazione giovanile. Tra i soggetti di età inferiore a 15 anni i tumori del SNC sono infatti al 3° posto in termini di frequenza, rappresentando il 13% di tutti i tumori. Tra i 15 e i 19 anni rappresentano circa il 7% del totale dei tumori.³

Nella casistica dei Registri Tumori italiani, il 62% dei tumori del sistema nervoso centrale è confermato cito-istologicamente. Tra i casi di conferma microscopica, il 90% è rappresentato da gliomi, il 3% da tumori embrionali. Tra i gliomi, i tumori astrocitici sono l'80%, oligodendroglioma e gliomi misti il 10%, ependimomi il 5%. I gruppi morfologici considerati sono basati sulla classificazione ICD-O-3 e descritti nel capitolo 4 del volume IX del Cancer Incidence in Five Continents (<http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/epi/sp160/index.php>).

Mortalità

Nel 2015 in Italia si sono verificati 4.118 decessi per tumori maligni del cervello e del sistema nervoso centrale, il 56% dei quali tra gli uomini.^{Tabella 8} Questi tumori rappresentano la dodicesima causa di morte, pari al 3% del totale dei decessi per tumori maligni. Nel tempo l'andamento dei tassi di mortalità standardizzati per età è stabile in entrambi i sessi. Come già riportato per l'incidenza, anche per la mortalità non si osserva, nell'ambito del nostro Paese, alcun particolare trend geografico.

Sopravvivenza

I più recenti dati di sopravvivenza italiani mostrano valori a 5 anni dalla diagnosi nel complesso modesti e simili fra uomini (23%) e donne (26%).^{Tabella 19-20} Bisogna ricordare che il dato presentato è un valore medio di popolazione e, come già accennato, il termine tumori del SNC include tumori molto diversi anche dal punto di vista della prognosi. L'andamento della sopravvivenza per tumori del SNC è solo marginalmente aumentato nel corso del tempo. È presente, inoltre, una forte diminuzione della sopravvivenza al crescere dell'età, sia tra gli uomini sia tra le donne.

Prevalenza

Quasi 57.000 italiani, nel 2018, hanno avuto una precedente diagnosi di tumore del SNC, pari a circa il 2% degli oltre 3 milioni di casi prevalenti stimati. A dimostrazione di come il termine tumori del SNC includa forme con diversa prognosi, circa la metà dei casi prevalenti (47%) era stata diagnosticata da oltre 20 anni. Dei casi prevalenti, la maggioranza (63% fra gli uomini e 71% fra le donne) può essere considerata guarita (su base di parametri statistici). Il tempo trascorso per poter considerare raggiunta la guarigione varia con l'età e per i più giovani (0-44 anni) è di circa 7 anni.⁴

Diagnosi precoce

La maggior parte dei tumori del SNC viene diagnosticata a seguito della comparsa di sintomi. Fino ad ora non sono riconosciuti test efficaci a livello di popolazione per una diagnosi precoce. I pazienti affetti da sindromi ereditarie associate a un rischio elevato anche per questi tumori devono essere valutati caso per caso. Per quanto riguarda la prevenzione primaria, una domanda in parte irrisolta è il ruolo dei telefoni cellulari. Infatti, le conclusioni della IARC non sono condivise da altre agenzie (ad esempio, US CDC, Food and Drug Administration, European Commission Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks). Nel dubbio e nell'attesa di studi confermativi, l'American Cancer Society suggerisce, a chi nutre preoccupazioni per questa esposizione, di limitarne l'uso, soprattutto ai bambini, e di usare gli auricolari.

Terapia

Glioblastoma

Tra i tumori primitivi del sistema nervoso centrale (SNC) il glioblastoma rappresenta il tumore maligno più frequente nell'adulto. Il trattamento standard consiste nella chirurgia seguita da radioterapia e chemioterapia.

L'obiettivo della chirurgia è quello di ottenere una diagnosi istologica, ridurre i sintomi dovuti all'aumento della pressione intracranica e prolungare la sopravvivenza. Un recente studio multicentrico ha valutato in maniera prospettica 345 pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma: 125 sottoposti a *gross total resection*, 148 a chirurgia parziale e 72 a biopsia. L'analisi multivariata ha evidenziato come la *gross total resection* rappresenti un fattore prognostico indipendente per una maggiore sopravvivenza rispetto alla sola biopsia o alla chirurgia parziale.⁵ La temozolomide, un farmaco chemioterapico ad azione alchilante, in associazione alla radioterapia postchirurgica rappresenta il trattamento standard. Stupp et al.,⁶ in uno studio randomizzato, prospettico e multicentrico di fase III, hanno valutato 573 pazienti sottoposti a sola radioterapia (60 Gy) o in associazione a temozolomide. I pazienti arruolati avevano un ECOG PS ≤ 2 e un'età ≤ 70 anni. I pazienti del braccio sperimentale assumevano la temozolomide contemporaneamente alla radioterapia e per successivi 6 cicli. La mediana di sopravvivenza dei pazienti che avevano ricevuto il trattamento combinato risultava significativamente maggiore rispetto ai pazienti trattati con la sola radioterapia (14,6 vs 12,1 mesi, $p < 0,001$). Anche la percentuale dei pazienti in vita dopo 2 anni dall'inizio del trattamento risultava più alta nel gruppo sperimentale (26,5% vs 10,4%). Tale van-

taggio persisteva anche dopo 5 anni: i pazienti in vita erano il 10% nel braccio sperimentale e il 2% nel braccio standard con la sola radioterapia.⁷ La presenza, nelle cellule tumorali, della metilazione del gene MGMT (O6-metilguanina-DNA metiltransferasi) risultava un importante fattore prognostico in termini di sopravvivenza.⁸

Inoltre, è stato dimostrato che durante il trattamento radio-chimioterapico la qualità di vita, le funzioni neurocognitive e lo status psicologico non peggiorano.⁹

Di recente sono stati pubblicati i risultati dello studio randomizzato di fase III che ha valutato l'efficacia della radioterapia (40 Gy) in associazione a temozolomide concomitante e adiuvante verso la sola radioterapia nei pazienti anziani aventi un'età ≥ 65 anni.¹⁰ Sono stati randomizzati 562 pazienti. I pazienti trattati con la terapia di combinazione hanno dimostrato una maggiore sopravvivenza (9,3 vs 7,6 mesi, $p < 0,001$); per i pazienti aventi MGMT metilato, la mediana di sopravvivenza è risultata essere di 13,5 mesi con il trattamento combinato e 7,7 mesi con la sola radioterapia ($p < 0,001$); per i pazienti con MGMT non metilato, 10 mesi vs 7,9 mesi ($p = 0,055$) rispettivamente con il trattamento combinato e con la sola radioterapia. La qualità di vita non è risultata differente tra i due bracci.

Un precedente studio ha analizzato l'efficacia della schedula intensificata di temozolomide in pazienti con glioblastoma di nuova diagnosi. Tale trial randomizzato ha dimostrato che la schedula intensificata *dose-dense* postradioterapia non aumenta la sopravvivenza rispetto alla schedula standard; sono stati analizzati 833 pazienti con una mediana di sopravvivenza di 16,6 mesi per i pazienti trattati con la schedula standard e 14,9 mesi per quelli che avevano ricevuto lo schema *dose-dense* ($p = 0,06$).¹¹

L'associazione del bevacizumab al trattamento standard di prima linea non ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza. Uno studio di fase III, randomizzato, multicentrico, ha analizzato 458 pazienti trattati con radioterapia più temozolomide in associazione a bevacizumab o placebo. Sebbene il tempo mediano di progressione sia risultato significativamente più lungo nel braccio contenente il bevacizumab (10,6 mesi vs 6,2 mesi; $p < 0,001$), non è emersa nessuna differenza significativa per quanto riguarda la sopravvivenza (16,8 mesi vs 16,7 mesi, $p = 0,1$). La qualità di vita è risultata migliore nei pazienti trattati con il farmaco sperimentale. L'assenza di efficacia in termini di sopravvivenza con l'aggiunta del bevacizumab è stata confermata anche da un altro studio simile di fase III.¹² Inoltre, una recente metanalisi ha dimostrato che l'aggiunta di un farmaco antiangiogenetico alla terapia standard non aumenta l'efficacia del trattamento. Tra i farmaci ad azione antiangiogenetica, solamente il bevacizumab ha dimostrato di prolungare il tempo mediano di progressione.¹³

In due studi randomizzati è stata valutata l'efficacia del "caschetto" in pazienti affetti da glioblastoma alla prima diagnosi o alla recidiva. Si tratta di un apparecchio chiamato NovoTTF-100A (TTF) che produce dei campi elettrici che interferiscono con la replicazione cellulare del tumore. Un primo studio randomizzato,¹⁴ multicentrico, di fase III ha valutato l'efficacia di tale strumento in pazienti con recidiva di glioblastoma: i pazienti venivano randomizzati a trattamento con solo TTF o ad un trattamento chemioterapico a scelta del curante. Non è emersa una differenza significativa tra i due trattamenti in termini di sopravvivenza: 6,6 mesi nei pazienti trattati con TTF e 6,0 mesi negli altri pazienti ($p = 0,27$). Un successivo studio randomizzato ha valutato l'efficacia del TTF in pazienti con nuova diagnosi di glioblastoma; dopo aver completa-

to il trattamento combinato con radioterapia e temozolomide, 466 pazienti sono stati randomizzati a ricevere temozolomide di mantenimento in associazione al TTF e 229 pazienti a sola temozolomide di mantenimento.¹⁵ Il tempo mediano di progressione è risultato essere maggiore nei pazienti del gruppo sperimentale (7,1 mesi vs 4,0 mesi, $p = 0,001$); anche la sopravvivenza è risultata più lunga nei pazienti trattati con TTF (20,5 mesi vs 15,6 mesi; $p = 0,004$).

Al momento della recidiva, le opzioni terapeutiche da offrire al paziente sono limitate. Un reintervento può essere eseguito in circa il 20% dei pazienti,¹⁶ mentre la reirradiazione può trovare indicazione in rare circostanze. La maggior parte dei pazienti può ricevere un trattamento chemioterapico di seconda linea a base di nitrosouree: fotemustina,¹⁷ lomustina¹⁸ e procarbazina¹⁹ sono i farmaci più utilizzati. L'efficacia rimane comunque limitata e solamente il 20% dei pazienti è libero da progressione di malattia a 6 mesi dal trattamento.¹⁷⁻²⁰ Lo studio DIRECTOR ha dimostrato che i pazienti con recidiva di glioblastoma e MGMT metilato, quando trattati con una schedula intensificata di temozolomide, hanno un tempo mediano di progressione maggiore rispetto ai pazienti senza metilazione (3,2 mesi vs 1,8 mesi; $p = 0,001$).²¹

Per quanto riguarda l'efficacia del bevacizumab, uno studio randomizzato di fase III, EORTC 26101,²² e una recente metanalisi hanno dimostrato che tale farmaco non comporta un aumento della sopravvivenza.¹³

Nello studio EORTC 26101 sono stati randomizzati 437 pazienti con recidiva di glioblastoma ad essere trattati con la combinazione bevacizumab e lomustina o solo lomustina: la mediana di sopravvivenza è risultata di 9,1 mesi nel braccio di combinazione e 8,6 mesi con la sola lomustina ($p=0,65$) sebbene vi sia stata un aumento della PFS di 2,7 mesi più lunga nel braccio di combinazione.

Sempre riguardo al trattamento di pazienti con recidiva di glioblastoma insorta dopo radioterapia e temozolomide, di notevole interesse sono stati i dati presentati al congresso europeo di oncologia ESMO 2017²³ con l'utilizzo del farmaco sperimentale regorafenib, inibitore tirosinchinasico. Lo studio italiano, randomizzato, multicentrico, di fase II ha dimostrato che in questo setting di pazienti il regorafenib può aumentare in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza rispetto al trattamento standard con lomustina.

Gliomi anaplastici

Il trattamento standard dei gliomi anaplastici prevede una resezione chirurgica più ampia possibile seguita da un trattamento adiuvante.²⁴ Due studi randomizzati hanno dimostrato che l'uso della radioterapia dopo l'intervento chirurgico o la biopsia raddoppia il tempo mediano di sopravvivenza confrontato con la sola chirurgia.^{25,26} Nello studio NOA-04,²⁷ i pazienti con glioma anaplastico sono stati randomizzati a ricevere o sola radioterapia (braccio 1) o trattamento chemioterapico con temozolomide o PCV (braccio 2). Al momento della recidiva, i pazienti del braccio 1 ricevevano PCV o temozolomide, mentre i pazienti del braccio 2 venivano irradiati. Il tempo mediano alla progressione e la sopravvivenza sono risultati comparabili tra i 2 bracci. Questi dati sono stati confermati ad una seconda analisi con un follow-up mediano di 9,5 anni. Sembra esserci una maggiore efficacia del PCV rispetto alla temozolomide in pazienti con glioma anaplastico aventi 1p19q codeleto e IDH1 mutato.²⁸ D'altra

parte, due studi randomizzati di fase III hanno dimostrato una maggiore efficacia del trattamento combinato, radioterapia e PCV, rispetto alla sola radioterapia in pazienti con oligodendroglioma anaplastico, in particolare in pazienti aventi la codelezione 1p19q.^{29,30} È in corso lo studio di fase III, CODEL, che randomizza pazienti con glioma anaplastico aventi la codelezione 1p19q ad essere trattati con radioterapia più PCV o radioterapia più temozolomide. Di recente, è stata eseguita l'analisi *ad interim* di un altro studio di fase III dell'EORTC denominato CATNON, che valuta l'efficacia della temozolomide concomitante e/o adiuvante alla RT in pazienti con gliomi anaplastici senza codelezione 1p19q. È emerso che i pazienti trattati con la temozolomide adiuvante avevano un significativo aumento del tempo mediano di progressione (42,8 mesi vs 19,0 mesi; $p < 0,0001$) e della sopravvivenza (HR = 0,64; $p = 0,0014$) rispetto a chi non l'aveva ricevuta.³¹

Gliomi diffusi di basso grado

L'intervento chirurgico con asportazione più ampia possibile della lesione può rappresentare il trattamento iniziale.³² Terapie adiuvanti che consistono nell'utilizzo della radioterapia e/o della chemioterapia possono essere utilizzate per i gliomi diffusi ad alto rischio. Ad aprile 2016, lo studio randomizzato di fase III, RTOG 9802, ha mostrato che la radioterapia seguita dal trattamento chemioterapico con procarbazine, lomustina e vincristina (PCV) aumenta il tempo mediano di progressione (da 4,0 anni a 10,4 anni) e la sopravvivenza (da 7,8 anni a 13,3 anni) in maniera significativa rispetto alla sola radioterapia. In questo studio i pazienti definiti ad alto rischio erano quelli aventi un residuo di malattia postchirurgico o un'età ≥ 40 anni.

Un successivo studio di fase III ha randomizzato i pazienti con gliomi diffusi ad alto rischio a ricevere un trattamento radiante o a essere trattati con la sola temozolomide *dose-dense*.³³ A differenza dello studio precedente, i pazienti venivano identificati ad alto rischio se possedevano almeno uno dei seguenti requisiti: età > 40 anni, progressione radiologica di malattia, peggioramento dei sintomi neurologici, grandezza del tumore > 5 cm e tumore che oltrepassa la linea mediana cerebrale. Ad un follow-up di 4 anni, il tempo mediano di progressione è risultato comparabile tra i due gruppi di trattamento (46 mesi con la radioterapia vs 39 mesi con la chemioterapia, $p = 0,22$).

BIBLIOGRAFIA

1. Wrensch M, Minn Y, Chew T, et al. Epidemiology of primary brain tumors: Current concepts and review of the literature. *Neuro Oncol* 2002; 4:278-99.
2. AIRTUM Working Group, Busco S, Buzzoni C, et al. Italian cancer figures-report 2015: The burden of rare cancers in Italy. *Epidemiol Prev* 2016; 40:1-120.
3. AIRTUM Working Group, CCM, AIEOP Working Group. Italian cancer figures, report 2012: Cancer in children and adolescents. *Epidemiol Prev* 2013; 37:1-225.
4. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38:1-122.
5. Kreth FW, Thon N, Simon M, et al. Gross total but not incomplete resection of glioblastoma prolongs survival in the era of radiochemotherapy. *Ann Oncol* 2013; 24:3117-23.
6. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352:987-96.
7. Stupp R, Hegi ME, Mason WP, et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:459-66.
8. Hegi ME, Diserens AC, Gorlia T, et al. MGMT gene silencing and benefit from temozolomide in glioblastoma. *N Engl J Med* 2005; 352:997-1003.

9. Lombardi G, Bergo E, Del Bianco P et al. Quality of life perception, cognitive function, and psychological status in a real-world population of glioblastoma patients treated with radiotherapy and temozolomide. *Am J Clin Oncol* "in press"
10. Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; 376:1027-37.
11. Gilbert MR, Wang M, Aldape KD, et al. Dose-dense temozolomide for newly diagnosed glioblastoma: a randomized phase III clinical trial. *J Clin Oncol* 2013; 31:4085-91.
12. Gilbert MR, Dignam JJ, Armstrong TS, et al. A randomized trial of bevacizumab for newly diagnosed glioblastoma. *N Engl J Med* 2014; 370:699-708.
13. Lombardi G, Pambuku A, Bellu L, et al. Effectiveness of antiangiogenic drugs in glioblastoma patients: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017; 111:94-102.
14. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: A randomized phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 2012; 48:2192-202.
15. Stupp R, Taillibert S, Kanner AA, et al. Maintenance therapy with tumor-treating fields plus temozolomide vs temozolomide alone for glioblastoma: A randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314:2535-43.
16. Guyotat J, Signorelli F, Frappaz D, et al. Is reoperation for recurrence of glioblastoma justified? *Oncol Rep* 2000; 7:899-904.
17. Lombardi G, Farina P, Della Puppa A, et al. An overview of fotemustine in high-grade gliomas: From single agent to association with bevacizumab. *Biomed Res Int* 2014; 698542.
18. Wick W, Puduvalli VK, Chamberlain MC, et al. Phase III study of enzastaurin compared with lomustine in the treatment of recurrent intracranial glioblastoma. *J Clin Oncol* 2010; 28:1168-74.
19. Yung WK, Albright RE, Olson J, et al. A phase II study of temozolomide vs. procarbazine in patients with glioblastoma multiforme at first relapse. *Br J Cancer* 2000; 83:588-93.
20. Lombardi G, Della Puppa A, Zustovich F, et al. The combination of carmustine wafers and fotemustine in recurrent glioblastoma patients: A monoinstitutional experience. *Biomed Res Int* 2014; 678191.
21. Weller M, Tabatabai G, Kastner B, et al. MGMT promoter methylation is a strong prognostic biomarker for benefit from dose-intensified temozolomide rechallenge in progressive glioblastoma: the DIRECTOR trial. *Clin Cancer Res* 2015; 21:2057-64.
22. Wick W, Gorlia T, Bendszus et al. Lomustine and bevacizumab in progressive glioblastoma. *N Engl J Med* 2017; 377:1954-1963.
23. Lombardi G, De Salvo GL, Brandes AA, et al. REGOMA: a randomized, multicenter, controlled open-label phase II clinical trial evaluating regorafenib activity in relapsed glioblastoma patients [ESMO abstract LBA16]. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl 5).
24. Laperriere N, Zuraw L, Cairncross G, et al. Radiotherapy for newly diagnosed malignant glioma in adults: a systematic review. *Radiother Oncol* 2002; 64:259-73.
25. Walker MD, Alexander E Jr, Hunt WE, et al. Evaluation of BCNU and/or radiotherapy in the treatment of anaplastic gliomas. A cooperative clinical trial. *J Neurosurg* 1978; 49:333-43.
26. Walker MD, Green SB, Byar DP, et al. Randomized comparisons of radiotherapy and nitrosoureas for the treatment of malignant glioma after surgery. *N Engl J Med* 1980; 303:1323-9.
27. Wick W, Hartmann C, Engel C, et al. NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with procarbazine, lomustine, and vincristine or temozolomide. *J Clin Oncol* 2009; 27:5874-80.
28. Wick W, Roth P, Hartmann C, et al. Long-term analysis of the NOA-04 randomized phase III trial of sequential radiochemotherapy of anaplastic glioma with PCV or temozolomide. *Neuro Oncol* 2016; 18:1529-37.
29. Van den Bent MJ, Brandes AA, Taphoorn MJ, et al. Adjuvant procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy in newly diagnosed anaplastic oligodendroglioma: long-term follow-up of EORTC brain tumor group study 26951. *J Clin Oncol* 2013; 31:344-50.
30. Cairncross G, Wang M, Shaw E, et al. Phase III trial of chemoradiotherapy for anaplastic oligodendroglioma: long-term results of RTOG 9402. *J Clin Oncol* 2013; 31:337-43.
31. Van Den Bent MJ, Baumert B, Erridge SC et al. Interim results from the CATNON trial (EORTC study 26053-22054) of treatment with concurrent and adjuvant temozolomide for 1p/19q non-co-deleted anaplastic glioma: a phase 3, randomized, open-label intergroup study. *Lancet Oncol* 2017;390:1645-1653.
32. Jakola AS, Myrnes KS, Kloster R, et al. Comparison of a strategy favoring early surgical resection vs a strategy favoring watchful waiting in low-grade gliomas. *JAMA* 2012; 308:1881-8.
33. Baumert BG, Hegi ME, van den Bent MJ, et al. Temozolomide chemotherapy versus radiotherapy in high-risk low-grade glioma (EORTC 22033-26033): A randomised, open-label, phase 3 intergroup study. *Lancet Oncol* 2016; 17:152.

Stomaco

Ferdinando De Vita e AIRTUM Working Group

Oncologia Medica, Università degli Studi della Campania "Luigi Vanvitelli" di Napoli - ferdinando.devita@unicampania.it

STOMACO	
Incidenza	Nel 2018 sono attesi circa 12.700 nuovi casi di carcinoma gastrico.
Mortalità	Nel 2015 sono state osservate 9.394 morti per questa neoplasia delle quali il 58% nei maschi.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore dello stomaco in Italia è pari al 32% con valori decrescenti all'aumentare dell'età. Non si osservano significative differenze tra le diverse aree geografiche.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con tumore dello stomaco in Italia è pari al 29%.
Fattori di rischio	L'infezione da <i>Helicobacter pylori</i> (HP) rappresenta il principale fattore di rischio per i carcinomi dello stomaco distale, soprattutto se di tipo intestinale. Altri fattori di rischio sono il basso consumo di verdura e frutta e l'elevato consumo di carni rosse o di cibi conservati con sale, nitrati e nitriti, sostanze spesso presenti negli insaccati come antiossidanti. Il principale fattore di rischio per le neoplasie cardiali è rappresentato dalla malattia da reflusso gastro-esofageo: si tratta di una condizione che determina un'infiammazione cronica della mucosa esofagea distale e del cardias, attraverso la persistente esposizione di queste regioni agli acidi gastrici con insorgenza di metaplasia e displasia. La netta maggioranza dei carcinomi gastrici è costituita da forme sporadiche e solo l'1-3% dei casi è ascrivibile a forme di predisposizione ereditaria.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

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

Nell'ultimo decennio si è registrato un decremento di incidenza del cancro gastrico distale con un contemporaneo incremento delle neoplasie originate dal cardias e dalla giunzione gastro-esofagea, che rappresentano attualmente circa il 40% di tutti i tumori dello stomaco. I dati epidemiologici e morfologici, tuttavia, dimostrano che la maggior parte degli adenocarcinomi della giunzione gastro-esofagea presenta elementi che li accomuna più all'adenocarcinoma dell'esofago che a quello gastrico.

Fattori di rischio

Non cardias

L'infezione da *Helicobacter pylori* (HP) rappresenta il principale fattore di rischio, soprattutto per i carcinomi di tipo intestinale dell'antro gastrico.¹ Concorrono, spesso con effetti interattivi, l'abitudine al fumo, la storia familiare e le abitudini alimentari; il basso consumo di verdura e frutta e l'alto consumo di carni rosse, di cibi conservati con sale, nitrati e affumicazione sono associati ad un aumento del rischio.² La gastrite

cronica indotta da HP o da altre cause (compreso il reflusso biliare) induce condizioni di “stress ossidativo” con produzione di ossidi di azoto e calo della concentrazione dei fattori antiossidanti. In presenza di gastrite è inoltre innalzata l’attività proliferativa ghiandolare, che costituisce una condizione di rischio per lo sviluppo di displasia, fortemente stimolata anche dal rilascio di ioni ammonio attraverso la potente azione ureasica di HP.

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

Cardias

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

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

Incidenza

Circa 12.700 nuovi casi di carcinoma gastrico sono attesi nel 2018, attualmente al nono posto tra gli uomini e al decimo tra le donne (4% di tutti i tumori nei maschi e 3% nelle femmine).^{Tabella 5} Questo ordine di frequenza è per la quasi totalità da attribuire all’incidenza in età avanzata (oltre i 70 anni).^{Tabella 7} Si tratta di una forma tumorale la cui frequenza è in calo da tempo in entrambi i sessi: -2,6% e -2,8% all’anno nell’ultimo periodo esaminato rispettivamente tra uomini e donne.^{Tabella 25, Figure 14 A-B} La presenza in Italia di un’area geografica tradizionalmente ad alto rischio (Appennino tosco-romagnolo e marchigiano) e di abitudini dietetiche protettive al Sud condiziona le differenze territoriali osservate. Rispetto ad un’incidenza annuale al Nord di 33,9 casi/100.000 abitanti nei maschi e di 17,0 nelle femmine, il Centro presenta un aumento dell’11% negli uomini e del 22% nelle donne, mentre il Sud fa registrare una riduzione del 29% tra gli uomini e del 23% tra le donne.^{Tabella 15-16}

Mortalità

Nel 2015 sono state osservate 9.394 morti per questa neoplasia (ISTAT) (delle quali il 58% nei maschi).^{Tabella 8} Con il 6% tra i decessi per tumore sia nei maschi sia nelle

femmine il carcinoma gastrico occupa il quinto posto,^{Tabella 9} con una presenza più incisiva nell'età medio-avanzata.^{Tabella 10} Negli ultimi anni la tendenza del fenomeno appare in netta diminuzione (-2,4%/anno nei maschi, -2,7% nelle femmine) analogamente a quanto avviene per l'incidenza.^{Tabella 25, Figure 14 A-B} A livello nazionale i tassi più alti si osservano, coerentemente con i dati di incidenza, al Centro-Nord mentre le Regioni meridionali appaiono nettamente più protette (-26% nei maschi, -17% nelle femmine rispetto al Nord).^{Tabelle 17-18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore dello stomaco in Italia è pari al 32%.^{Tabelle 19-20} Presenta valori decrescenti all'aumentare dell'età: la sopravvivenza a 5 anni è pari a 39,8% tra i giovani (15-44 anni) e a 21,6% tra gli anziani (75+).^{Tabella 20}

Tra le diverse aree geografiche italiane non si osservano sostanziali differenze di sopravvivenza.^{Tabella 28} La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con tumore dello stomaco in Italia è pari al 29%.

Prevalenza

Circa 79.000 persone (53% uomini) vivono in Italia con una diagnosi di carcinoma gastrico; il 2% di tutti i soggetti con tumore. Il 19% di questa coorte si trova a meno di 2 anni dalla diagnosi, il 36% entro i 5 e il 43% oltre i 10 anni. Si tratta per lo più, anche per questo tumore, di pazienti oltre i 75 anni di età, tra i quali si osservano 630 persone ogni 100.000 residenti (il doppio rispetto ai 60-74enni, quasi 9 volte rispetto ai 45-59enni). Le differenze tra aree geografiche sono, anche in questo caso, sensibili e determinate *in primis* dalle differenze di incidenza tra il Centro-Nord (137 persone ogni 100.000 nel NO, 162 al Nord-Est, 180 al Centro) e il Sud, con una proporzione di "sole" 70 persone/100.000, conseguenza principalmente di una minore incidenza della malattia.

Diagnosi precoce

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

Terapia

La chirurgia rappresenta il trattamento principale ad intento curativo nei pazienti con tumore dello stomaco distale e della giunzione gastro-esofagea. Purtroppo, ancora oggi il tasso di recidive loco-regionali o a distanza appare rilevante anche dopo chirurgia radicale o, nella maggior parte dei casi, tali neoplasie sono più frequentemente diagnosticate in uno stadio localmente avanzato/metastatico.

Non cardias

La chirurgia (gastrectomia totale/subtotale) con linfadenectomia D2, che comprenda almeno 15 linfonodi, rappresenta il gold standard in caso di malattia localizzata o

localmente avanzata operabile. Tale trattamento determina una riduzione delle recidive loco-regionali e della mortalità tumore-correlata rispetto alla linfadenectomia D1 anche nei risultati a lungo termine del Dutch trial condotto su popolazione occidentale.⁶

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

Il ruolo del trattamento combinato chemioradioterapico dopo chirurgia radicale è ancora discusso.

Nello studio INT-116 la chemioterapia con 5-fluorouracile in combinazione con la radioterapia dopo chirurgia migliora la sopravvivenza globale rispetto alla sola chirurgia in pazienti sottoposti ad una chirurgia non ottimale (linfadenectomia D0 e D1)¹⁰ anche dopo 10 anni di follow-up.¹¹ Nei pazienti sottoposti a chirurgia ottimale (linfadenectomia D2), invece, lo studio ARTIST ha dimostrato che l'associazione della radioterapia riduce il rischio di recidiva rispetto alla sola chemioterapia a base di capecitabina/cisplatino, ma solo nel sottogruppo di pazienti con linfonodi positivi, mentre tale dato non è confermato negli altri sottogruppi.¹² Risultati analogamente negativi derivano dal recente studio CRITICS¹³ (chemioterapia perioperatoria secondo schema EOX/ECX vs chemioterapia preoperatoria seguita, dopo chirurgia, da chemioradioterapia postoperatoria) che non ha dimostrato differenze in termini di OS tra i due trattamenti postoperatori dopo una linfadenectomia almeno D1. Sulla base di tali dati, attualmente l'impiego della radiochemioterapia adiuvante è suggerito per i pazienti che abbiano ricevuto una chirurgia subottimale (resezioni R1o R2, linfadenectomia inadeguata) e dunque ad elevato rischio di insufficiente controllo locale della neoplasia.

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

retrostadiazione del tumore e in termini di resezioni curative. Recentemente lo studio randomizzato di fase II-III FLOT-4 che confrontava il regime ECX (epirubicina, cisplatino e capecitabina) vs il regime FLOT (5-FU, oxaliplatino e docetaxel) in un setting perioperatorio, ha dimostrato la superiorità in termini di OS, PFS, tasso di risposte patologiche maggiori e resezioni curative per il regime FLOT rispetto al regime contenente l'antraciclina. Il 44% dei pazienti entrati nello studio presentava una neoplasia localizzata a livello dello stomaco¹⁶.

Cardias

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

Il ruolo della chemioterapia neoadiuvante nei pazienti con carcinoma della giunzione gastro-esofagea è supportato da diversi studi clinici randomizzati e da alcune metanalisi che mostrano, nell'adenocarcinoma operabile, un beneficio assoluto di circa il 7% nella sopravvivenza a 2 anni e una riduzione del rischio relativo del 10%. In particolare, lo studio del Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party del 2002 (MRC) ha randomizzato 802 pazienti potenzialmente operabili e con adenocarcinoma (66%) a ricevere o no due cicli di chemioterapia neoadiuvante con cisplatino e 5-fluorouracile, mostrando che, per il braccio di CT neoadiuvante, la sopravvivenza a 2 anni è stata significativamente maggiore (43% versus 34% per la sola chirurgia), nonostante l'alta mortalità riscontrata (10-11%).¹⁷ I dati dello studio a lungo termine, raccolti da Allum et al.¹⁸ dopo un follow-up di 6 anni, confermano il beneficio in termini di OS e DFS a favore dei pazienti che hanno ricevuto chemioterapia (16,8 vs 13,3 mesi, $p = 0,03$) con un aumento complessivo della sopravvivenza a 5 anni del 6%. Tra gli studi a favore del trattamento neoadiuvante ritroviamo ancora il MAGIC¹⁴ e l'ACCORD 07¹⁵ che hanno arruolato una significativa percentuale di pazienti con tumore cardiaco, dimostrando, in particolare, che il maggior beneficio derivante dall'impiego del trattamento perioperatorio si riscontra proprio nelle neoplasie prossimali. Gli studi più recenti hanno invece cercato di definire il regime di riferimento da impiegare nella strategia perioperatoria. Lo studio UK MRC OE05, che ha arruolato esclusivamente pazienti con adenocarcinoma esofageo o cardiaco, ha dimostrato l'equivalenza tra 4 cicli di ECX rispetto a due cicli di CF (cisplatino e 5-Fluorouracile) in termini di sopravvivenza globale, suggerendo che la tripletta con l'antraciclina non può essere considerata il trattamento standard¹⁹. Inoltre, recentemente il già citato studio FLOT-4 nel quale il 56% dei pazienti arruolati presentava una neoplasia cardiaca, ha dimostrato la superiorità in termini di OS (obiettivo primario dello studio) del regime sperimentale quando confrontato con il regime ECX con un buon profilo di tollerabilità.¹⁶ Questi risultati candidano il regime FLOT ad essere considerato il nuovo standard terapeutico per il trattamento perioperatorio delle neoplasie cardiache e gastriche distali. Per quanto riguarda il trattamento combinato chemioradioterapico neoadiuvante, lo studio POET²⁰ ha evidenziato un trend positivo per la chemioradioterapia preoperatoria

rispetto alla sola chemioterapia neoadiuvante (sopravvivenza a 3 anni: 47,7% vs 27%, $p = 0,07$; pCR: 16% vs 2%) anche ad un recente update a 7 anni,²¹ nonostante tale studio sia stato interrotto precocemente e non sia stata raggiunta la significatività statistica. È interessante, inoltre, notare come la retrostadiazione linfonodale dopo terapia primaria abbia determinato un vantaggio in sopravvivenza all'analisi per sottogruppi. Anche nello studio CROSS,²² che ha utilizzato uno schema settimanale a base di carboplatino e paclitaxel associato a RT (41,5 Gy), la chemioradioterapia ha mostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza mediana rispetto alla sola chirurgia. Tali risultati sono stati recentemente confermati ad un follow-up di 5 anni.²³ Deve essere tuttavia sottolineato che lo studio ha arruolato sia tumori squamosi dell'esofago sia adenocarcinomi della giunzione gastroesofagea e che il beneficio maggiore è stato osservato per le forme squamose, caratterizzate da una maggiore propensione alla recidiva locale rispetto alla diffusione metastatica. Di contro, negli adenocarcinomi gastroesofagei il beneficio conseguibile con tale approccio non appare dissimile da quello che è possibile conseguire con la sola chemioterapia perioperatoria. Con queste precisazioni, l'approccio integrato chemioradioterapico preoperatorio può essere considerato come una delle opzioni disponibili nel trattamento delle neoplasie cardiaci localmente avanzate operabili, soprattutto se tipo Siewert I.

Malattia localmente avanzata inoperabile e metastatica

Il trattamento del carcinoma gastrico avanzato è rappresentato dalla chemioterapia, che ha dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza globale rispetto alla migliore terapia di supporto (BSC).²⁴ Per quanto riguarda gli schemi chemioterapici utilizzati, è noto che la polichemioterapia determina un vantaggio maggiore rispetto alla monochemioterapia e che vi è una equivalenza tra oxaliplatino e cisplatino e tra 5-Fluorouracile e capecitabina²⁴: pertanto, attualmente, i regimi a due farmaci comprendenti composti del platino (cisplatino/oxaliplatino) e fluoropirimidine (5-fluorouracile/capecitabina) rappresentano i regimi di riferimento, con una sopravvivenza mediana che si attesta intorno ai 10-11 mesi. L'impiego di schemi contenenti tre farmaci (ECX, EOX, DCF, FLOT) appare caratterizzato da una maggiore efficacia, soprattutto in termini di risposte obiettive rispetto alle combinazioni con platino-derivati e fluoropirimidine: tuttavia il modesto guadagno, ottenuto in termini di sopravvivenza, si associa ad una maggiore tossicità ematologica e gastrointestinale²⁵⁻²⁷. Pertanto la preferenza per una tripletta appare razionale nella malattia localmente avanzata non operabile o nei pazienti sintomatici per un elevato carico tumorale, condizioni in cui la scelta di regimi più attivi in grado di ottenere una maggiore citoriduzione appare giustificata²⁸. Regimi contenenti irinotecano come il FOLFIRI rappresentano un'opzione terapeutica per i pazienti non eleggibili per schemi contenenti cisplatino²⁹.

I modesti risultati ad oggi conseguiti con la sola chemioterapia hanno naturalmente favorito la valutazione di nuove strategie terapeutiche basate sulla combinazione di farmaci a bersaglio molecolare in combinazione con la chemioterapia. Il recettore HER2 rappresenta sicuramente il target molecolare più studiato: espresso in circa il 20% dei tumori gastrici, soprattutto prossimali e con istotipo intestinale, rappresenta un fattore predittivo positivo per la terapia con trastuzumab. Lo studio registrativo ToGA³⁰ ha dimostrato, infatti, che l'aggiunta di trastuzumab al trattamento chemio-

terapico standard (cisplatino e fluorouracile) determina un vantaggio in termini di sopravvivenza di 2,7 mesi (13,8 vs 11,1 mesi) nei pazienti HER-2 positivi rispetto al braccio chemioterapico di controllo. Tale beneficio è più consistente se si considera il sottogruppo ad elevata espressione del recettore (HER2+++ o HER2++/FISH positivi) in cui il beneficio derivante dall'aggiunta dell'anticorpo si è attestato sui 4,2 mesi.

Nessun altro farmaco anti-HER2 ha evidenziato attività nei tumori gastrici e/o cardiaci in fase avanzata.

Lo studio JACOB ha mostrato che l'aggiunta del pertuzumab non migliora in modo significativo l'efficacia del regime CF/trastuzumab quale trattamento di prima linea dei pazienti HER-2 positivi con malattia metastatica³¹. Analogamente l'aggiunta del lapatinib al trattamento con capecitabina e oxaliplatino nei pazienti HER-2 positivi (studio LOGiC)³² non ha mostrato benefici statisticamente significativi in termini di OS (12,2 vs 10,5 mesi; $p = 0,3492$).

Gli anticorpi monoclonali anti-EGFR, cetuximab (studio EXPAND)³³ e panitumumab (studio REAL3)³⁴ non hanno evidenziato in studi di fase III un vantaggio in combinazione con la chemioterapia nel trattamento di prima linea del tumore dello stomaco. Analoghi risultati negativi sono stati registrati con l'impiego di anticorpi anti-MET quali rilotumumab (studio RILOMET-1) ed onartuzumab.³⁵⁻³⁶

Per quanto riguarda l'angiogenesi, il bevacizumab, un anticorpo monoclonale anti-VEGFA, non ha dimostrato di migliorare in maniera statisticamente significativa la sopravvivenza globale dei pazienti con malattia metastatica non-pretrattati rispetto alla chemioterapia da sola.³⁷

Recentemente sono stati presentati i risultati del trial di fase III RAINFALL che ha valutato l'impatto dell'aggiunta alla chemioterapia del ramucirumab, un anticorpo monoclonale diretto contro il VEGFR2: sebbene l'obiettivo primario rappresentato dalla sopravvivenza libera da progressione sia stato raggiunto, la differenza appare di scarsa rilevanza clinica: CF/X+Ram:5.72 mesi; CF/X:5.39 mesi; HR 0.75; $p.011$. Inoltre nessuna differenza significativa è stata osservata in termini di sopravvivenza globale, endpoint secondario dello studio (HR 0.96)³⁸.

Il 40-50% circa dei pazienti in progressione dopo un prima linea di trattamento sono eleggibili per una terapia di seconda linea. I migliori risultati in questo setting sono stati ottenuti con l'utilizzo del ramucirumab: sia in monoterapia (studio REGARD)³⁹ che in combinazione con il paclitaxel settimanale (studio RAINBOW)⁴⁰, la terapia antiangiogenetica ha mostrato una superiore efficacia rispetto al braccio di controllo in termini di sopravvivenza globale; in particolare, la combinazione di ramucirumab e paclitaxel ha mostrato un vantaggio in sopravvivenza di 2,3 mesi rispetto al solo paclitaxel. Pertanto, alla luce di questi risultati, l'impiego del ramucirumab da solo o in associazione al paclitaxel rappresenta l'opzione terapeutica di riferimento al momento della progressione nei pazienti con performance status 0-1.

Non vi è invece allo stato evidenza che nei pazienti con tumore HER2 positivo in progressione dopo chemioterapia e trastuzumab l'ulteriore impiego di farmaci anti HER2 produca alcun beneficio rispetto alla chemioterapia da sola: vanno in tale direzione i risultati dello studio GATSBY che hanno dimostrato l'assenza di superiorità del TDM-1 rispetto alla chemioterapia⁴¹. Promettenti appaiono i risultati preliminari dell'immunoterapia osservati nella malattia avanzata con l'impiego di inibitori del

checkpoint immunologico quali il pembrolizumab e il nivolumab in pazienti in progressione dopo più linee di chemioterapia^{42,43}; studi di fase III sono attualmente in corso per valutare il ruolo di questi agenti in prima linea.

In conclusione sebbene il trattamento del tumore gastrico e cardiale in fase avanzata continui a produrre risultati ancora modesti, l'ultimo decennio ha indiscutibilmente fatto registrare un avanzamento delle nostre strategie terapeutiche attraverso la possibilità di selezionare il trattamento in funzione dello stato di HER-2 e la definizione di un "continuum of care" con l'identificazione di una terapia di seconda linea standard rappresentata dal ramucirumab da solo o in associazione al paclitaxel.

BIBLIOGRAFIA

- Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC. Etiopathogenesis of gastric cancer. *Scand J Surg* 2006; 95: 218-24.
- World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research, 2007; 265-70.
- Fitzgerald RC, Caldas C. Familial gastric cancer – clinical management. *Best Pract Res Gastroenterol* 2006; 20:735-43.
- Caldas C, Carneiro F, Lynch HT, et al. Familial gastric cancer: overview and guidelines for management. *J Med Genet* 1999; 36: 873-80.
- Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999; 340:825-31.
- Songun I, Putter H, Meershoek-Klein Kranenbarg E, et al. Surgical treatment of gastric cancer: 15-year follow up results of the randomised nationwide Dutch D1D2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 439-49.
- Sasako M, Dakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II-III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29 (33):4387-93.
- Bang YI, Kim YW, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2012; 379:315-21.
- GASTRIC (Global Advanced/Adjuvant Stomach Tumor Research International Collaboration) Group. Benefit of Adjuvant Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. A Meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:1729-37.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345:725-30.
- Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012; 30 (19):2327-33.
- Lee J, Lim DH, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:268- 73.
- Verheij M, Jansen EPM, Cats A, et al. A multicenter randomized phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy followed by surgery and chemotherapy or by surgery and chemoradiotherapy in resectable gastric cancer: First results from the CRITICS study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl.; Abstr 4000).
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11-20.
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: a FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:1715-21.
- Al-Batran SE, Homann N, Harald Schmalenberg H et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. Abs 4004, ASCO Meeting 2017.
- Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. *Lancet* 2002; 359:1727-33.
- Allum WH, Stenning SP, et al. Long term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27:5062-7.
- Alderson D, Cunningham D, Nankivell MG, et al. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1249-60.
- Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009; 27 (6):851-6.
- Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J et al. Preoper-

- ative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer*. 2017 Aug;81:183-190.
22. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. CROSS Group. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (22):2074- 84.
 23. Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC, et al. CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (9):1090-8.
 24. Wagner AD, Syn NL, Moehler M et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Aug 29;8: CD004064 metaanalysis based on aggregate data. *J Clin Oncol* 2006; 24:2903-9.
 25. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 358:36-46.
 26. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, et al. V325 Study Group. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 2006; 24 (31):4991-7.
 27. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R et al. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol*. 2008 Nov;19(11):1882-7.
 28. Laterza MM, Pompella L, Petrillo A et al. Efficacy of a triplet and doublet-based chemotherapy as first-line therapy in patients with HER2-negative metastatic gastric cancer: a retrospective analysis from the clinical practice. *Med Oncol*. 2017 Oct 17;34(11):186.
 29. Guimbaud R, Louvet C, Ries P et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol*. 2014 Nov 1;32(31):3520-6.
 30. 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.
 31. Tabernero J, Hoff PM, Shen L, et al: Pertuzumab + trastuzumab + chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer: Final analysis of a Phase III study (JACOB). Abstract 6160. 2017 ESMO Congress.
 32. Hecht JR, Bang YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in HER2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastro-oesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC. A randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2016; 34:443-51.
 33. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised open-label phase II study. *Lancet Oncol* 2013; 14:490-9.
 34. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 4: 481-9.
 35. Catenacci D, Tebbutt NC, Davidenko I, et al. Rilotumumab plus epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line therapy in advanced MET-positive gastric or gastro-oesophageal junction cancer (RILOMET-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2017 Nov;18(11):1467-1482.
 36. Shah MA, Bang YJ, Lordick F et al. Effect of Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Onartuzumab in HER2-Negative, MET-Positive Gastroesophageal Adenocarcinoma: The METGastric Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2017 May 1;3(5):620-627.
 37. 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.
 38. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M et al. RAINFALL: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study of cisplatin (Cis) plus capecitabine (Cape) or 5FU with or without ramucirumab (RAM) as first-line therapy in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction (G-GEJ) adenocarcinoma. 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium.
 39. Fuchs CS, Tomaek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicenter, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 383:31-9.
 40. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. RAINBOW Study Group. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15 (11):1224-35.
 41. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol* 2017; 18 (5):640-53.
 42. Kang YK, Boku N, Satoh T et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Dec 2;390(10111):2461-2471.
 43. Fuchs CS, Doi T, Jang RW et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol*. 2018 Mar 15.

Testa e collo

Marco Merlano e AIRTUM Working Group

Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle di Cuneo, Ospedale di insegnamento

merlano.m@ospedale.cuneo.it

TESTA E COLLO	
Incidenza	Nel 2018 sono attesi circa 9.700 nuovi casi di tumore del testa-collo, 7.400 tra gli uomini e 2.300 tra le donne.
Mortalità	Nel 2015 sono stati 2.875 i decessi per tumori del testa-collo (labbra, cavità orale e faringe; dati ISTAT), 1.899 negli uomini e 986 nelle donne.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni nei tumori del testa-collo in Italia è pari al 57%.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con tumore del testa-collo in Italia è pari al 48%.
Fattori di rischio	
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare
Trattamento	<i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it

Il distretto testa-collo raccoglie un gruppo di neoplasie di varie sedi anatomiche (lingua, bocca, orofaringe, rinofaringe, ipofaringe, faringe NAS, laringe) accomunate dall'epitelio di tipo squamoso e dalla condivisione di alcuni fattori di rischio oncologico (ad esempio, fumo e alcool).

Nel presente rapporto sono indicati con la dizione tumori della testa e del collo le neoplasie delle vie aerodigestive superiori, VADS, che non includono i tumori delle ghiandole salivari, quelli dei seni nasali e paranasali.

Fattori di rischio

L'alcool e il tabacco sono i due più importanti fattori di rischio per i tumori della testa e del collo, in particolare per i tumori del cavo orale, dell'orofaringe, dell'ipofaringe e della laringe.¹⁻⁴

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

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

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

Incidenza

Nel 2018 sono attesi circa 9.700 nuovi casi di tumore del testa-collo, 7.400 tra gli uomini e 2.300 tra le donne e rappresentano circa il 3% e l'1% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente.^{Tabelle 5-6}

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

Il rischio di sviluppare un tumore del testa-collo è più elevato negli uomini (1 su 42) che nelle donne (1 su 177): in entrambi i sessi il rischio aumenta all'aumentare dell'età.

^{Tabella 14} Il trend di incidenza appare in diminuzione, statisticamente significativa negli uomini (-1,6% per anno), stabile tra le donne.^{Tabella 25, Figure 12 A-B}

L'incidenza mostra, negli uomini, tassi più elevati al Nord (27,7 per 100.000), seguito dal Sud e dal Centro (24,4 e 22,3, rispettivamente); nelle donne esiste invece un gradiente Nord-Sud: si registrano tassi più elevati per le regioni del Nord e del Centro (7,0 e 5,3 per 100.000 rispettivamente) che tendono a ridursi nelle Regioni meridionali (5,1 per 100.000).^{Tabelle 15-16}

Mortalità

Nel 2015 sono stati 2.875 i decessi per tumori del testa-collo (labbra, cavità orale e faringe; dati ISTAT),^{Tabella 8} 1.889 negli uomini e 986 nelle donne, in Italia, pari al 3% e all'1% dei decessi per tumore in entrambi i sessi, rispettivamente. Negli uomini la percentuale è un po' più elevata per le persone fino a 69 anni d'età, nelle donne non ci sono differenze per età.

Il trend di mortalità dei tumori del testa-collo appare in riduzione negli uomini (-1,9% per anno), e in aumento tra le donne (+1,3% per anno).^{Tabella 25, Figure 12 A-B} La mortalità mostra tassi lievemente più elevati nelle Regioni del Nord, sia negli uomini sia nelle donne.^{Tabelle 17-18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori del testa-collo in Italia è pari al 57%.^{Tabelle 19-20}

La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno, è pari a 68% negli uomini e 74% nelle donne, mentre la probabilità di sopravvivere essendo sopravvissuti al 5° anno dalla diagnosi sale al 79,9% negli uomini e all'87,3% nelle donne.¹³ La sopravvivenza a 5 anni, per gli uomini, non mostra differenze per area geografica; per le donne, si evidenziano livelli inferiori al Centro: Nord Italia (59%), Centro (54%) e Sud (57%).^{Tabella 28}

La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con tumore del testa-collo in Italia è pari al 48%.

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di tumore del testa-collo sono circa 104.000 (76.000 uomini e 28.000 donne).¹⁴ Il tasso di prevalenza per 100.000 abitanti è più alto al Nord rispetto al Centro-Sud.¹⁴

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

Diagnosi precoce

La diagnosi precoce gioca un ruolo importante nei risultati a distanza del trattamento. Infatti, le neoplasie identificate in fasi precoci e soprattutto senza interes-

samento linfonodale hanno tassi di guarigione che vanno dal 75 al 100% dei casi.

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

Da alcuni anni comunque, l'Associazione Italiana di Oncologia Cervico-Cefalica (AIOCC) ha patrocinato campagne di sensibilizzazione che coinvolgono a rotazione le principali città italiane.

Terapia

Diagnosi e stadiazione sono indispensabili per definire la strategia terapeutica.

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

La stadiazione richiede la pan-endoscopia della regione, per il rischio di seconda neoplasia sincrona, e la valutazione strumentale con TAC o RMN. La PET non è indicata nella stadiazione iniziale della malattia ma può essere utile in situazioni particolari, per esempio per escludere la presenza di metastasi o di secondi tumori in altre sedi quando ve ne sia il sospetto. Quindi il suo utilizzo, anche in considerazione del costo, deve essere deciso caso per caso. In genere può essere indicata in presenza di interessamento linfonodale massivo esteso fino alla base del collo (livelli IV e V).

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

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

Il primo gruppo è rappresentato dalla malattia iniziale, stadio I e II, ovvero senza interessamento linfonodale e con massa principale ancora contenuta, generalmente meno di 4 cm di diametro massimo e senza estensione a più sottosedì. Ha prognosi favorevole, con tassi di sopravvivenza a 5 anni che possono variare fra l'80 e il 100%.¹⁶ Può essere trattata sia con chirurgia sia con radioterapia e la scelta può variare di caso in caso sulla base di numerosi fattori fra cui la sede della malattia e le preferenze del paziente. Di regola, l'associazione di chirurgia e radioterapia non è indicata. Questi casi, per quanto a prognosi favorevole, devono comunque essere monitorati nel tempo per il rischio di seconda neoplasia principalmente nel testa e nel collo o nel polmone.¹⁶

Quando la malattia si diagnostica in fase avanzata, stadio III-IV, la prognosi peggiora drasticamente, con tassi di sopravvivenza a 5 anni che complessivamente si collocano intorno al 40%.¹⁷ Di fatto, la differenza fra i due gruppi è data dall'assenza di interessamento linfonodale (stadio I e II) o dalla presenza di linfonodi metastatici (stadio III e IV).

Purtroppo la maggior parte dei tumori della testa e del collo si diagnostica in fase avanzata.

Questi casi devono essere affrontati nell'ambito di team multidisciplinari prima di qualunque atto terapeutico. Esistono dimostrazioni che i pazienti il cui trattamento è deciso e impostato nell'ambito di un gruppo multidisciplinare hanno una prognosi significativamente superiore rispetto ai pazienti trattati dal singolo specialista.¹⁸

Il trattamento di scelta dei tumori localmente avanzati può comprendere la chirurgia e/o la chemioterapia, mentre il trattamento radioterapico è di regola sempre indicato, o come alternativo alla chirurgia o come adiuvante alla stessa.

La definizione di malattia non operabile si basa sulle seguenti situazioni: controindicazioni mediche all'intervento chirurgico, controindicazioni tecniche all'intervento chirurgico (i casi veramente non resecabili) e situazioni in cui il beneficio clinico non giustifica i costi estetici e funzionali della demolizione chirurgica.¹⁹ Nei casi in cui la possibilità di cura sia sovrapponibile con le diverse metodiche disponibili, chirurgiche o non chirurgiche, il desiderio del paziente diventa l'unica modalità di scelta fra le stesse.

La chemioterapia è indicata in associazione alla radioterapia adiuvante quando l'intervento chirurgico non sia stato radicale (margini di resezione infiltrati o troppo vicini ai limiti della neoplasia) o quando i linfonodi metastatici presentino rottura capsulare. È invece sempre indicata in associazione alla radioterapia quando il trattamento esclude la chirurgia. Il farmaco chemioterapico da utilizzare in combinazione con la radioterapia è il cisplatino. Non ci sono evidenze che aggiungere un secondo farmaco durante il trattamento concomitante chemioradioterapico migliori i risultati. In situazioni particolari e comunque mai quando il trattamento combinato sia adiuvante ad una precedente chirurgia, la chemioterapia può precedere il trattamento radiante (chemioterapia neoadiuvante). In questo caso il regime di riferimento è la combinazione di cisplatino, fluorouracile e docetaxel.²⁰

Anche il cetuximab, un farmaco a bersaglio molecolare, può essere utilizzato in combinazione con la radioterapia nei casi non chirurgici.²¹ Non esistono studi di confronto diretto fra cetuximab e cisplatino e, mentre il beneficio del cisplatino è confermato da molti studi e metanalisi, quello del cetuximab è dimostrato in un solo studio clinico. Per questo motivo il cetuximab dovrebbe essere considerato principalmente nei casi in cui il trattamento chemioradioterapico potrebbe non essere tollerato dal paziente con conseguente rischio per il risultato finale.

Preservazione d'organo

Per preservazione d'organo s'intende il trattamento non chirurgico di un tumore operabile, allo scopo di limitare i danni cosmetici e funzionali legati alla chirurgia demolitiva. Si applica principalmente, ma non solo, ai tumori della laringe.

I trattamenti utilizzabili sono sempre una combinazione di chemioterapia e radioterapia. Si può utilizzare la chemioterapia neoadiuvante con cisplatino, fluorouracile e taxotere seguita da radioterapia.²² La chemioradioterapia concomitante con cisplatino è un'altra metodica utilizzabile. Tuttavia, l'analisi a 10 anni dello studio RTOG 91-11 ha mostrato un rischio di morte più elevato rispetto al trattamento neoadiuvante.²³ In alternativa può essere utilizzata la chemioradioterapia alternata²² che è gravata da una minore tossicità rispetto alle due precedenti. Purtroppo quest'ultima metodica richiede una stretta interazione fra radioterapista e oncologo medico ed è difficilmente organizzabile nella pratica clinica di tutti i giorni.

Tumori a genesi virale

Due tipologie di tumori della testa e del collo sono a genesi virale.

Il primo è il tumore indifferenziato del rinofaringe, chiamato in passato linfocipitelioma o tumore di Schmincke. È un tumore che si sviluppa nel rinofaringe ed è collegato al virus di Epstein-Barr (EBV). Si distingue dagli altri carcinomi squamosi per una spiccata aggressività sistemica. È infatti il tumore con la più alta tendenza a dare metastasi in altri organi. La sua presenza è associata alla dimostrazione del DNA virale nel sangue e le variazioni del DNA circolante sono indicatori precoci di risposta ai trattamenti e di recidiva di malattia. Il trattamento di elezione è la chemioradioterapia basata sull'uso del cisplatino. Non è ancora chiaro se aggiungere chemioterapia adiuvante o neoadiuvante possa migliorare la prognosi.

Il secondo tipo è il tumore squamoso della tonsilla o della base lingua p16 positivo che è associato all'infezione da *Papilloma virus* umano (HPV). Questa neoplasia colpisce soggetti giovani e non esposti ai classici fattori di rischio (fumo e/o alcool). È caratterizzata da un rapido interessamento linfonodale, ma anche da minori danni genetici, cosa che la rende particolarmente sensibile a chemioterapia e radioterapia. Infatti la prognosi dei tumori orofaringei HPV positivi è decisamente migliore rispetto alle forme HPV negative. Mantiene però la stessa capacità di dare metastasi a distanza del tumore HPV negativo, anche se in tempi più lunghi. Una particolarità delle forme metastatizzate è la mancanza di organi bersaglio preferiti: sono possibili metastasi in ogni organo e/o apparato.²⁴

Sono in corso studi per valutare la possibile de-intensificazione dei trattamenti, ma ad oggi queste forme devono essere trattate come le forme HPV negative. Tuttavia, vista l'alta sensibilità a chemio e radioterapia, i trattamenti non chirurgici sono in genere preferibili.

Malattia recidivata e/o metastatica

In alcuni casi è possibile trattare la recidiva con chirurgia di salvataggio, ottenendo ancora il controllo del tumore. Più raramente anche la re-irradiazione può ottenere ottimi risultati. Anche la resezione di una eventuale metastasi polmonare singola può ottenere il controllo della malattia. Nella maggioranza dei casi però la recidiva può essere trattata solo a scopo palliativo, con chemioterapia, al fine di prolungare la sopravvivenza e mantenere un'accettabile qualità di vita. Il trattamento migliore in questo caso è l'associazione di cisplatino e fluorouracile con il cetuximab.²⁵

L'immunoterapia nei tumori della testa e del collo ha mostrato di poter essere attiva in una certa quota di pazienti dopo l'uso della chemioterapia palliativa.

Inoltre sembra che anche nei tumori della testa e collo si possa contare su una quota minima, ma costante, di lungo-sopravvissuti.^{26,27} In ogni caso, i risultati attuali dell'immunoterapia dei tumori della testa e collo sono decisamente inferiori a quanto è stato osservato nei tumori del polmone e nel melanoma.

Tuttavia, essendo l'unica terapia ad aver dimostrato fino ad oggi di essere capace di migliorare la sopravvivenza nei pazienti dopo la prima linea di trattamento, l'immunoterapia con inibitori dei check-point è stata approvata dalla FDA negli Stati Uniti ed è in corso di approvazione anche in Europa da parte dell'EMA, in pazienti con malattia recidivata e/o metastatica, dopo fallimento di una precedente terapia palliativa.

BIBLIOGRAFIA

- Gandini S, Botteri E, Iodice S, et al. Tobacco smoking and cancer: a meta-analysis. *International Journal of Cancer* 2008; 122 (1):155-64.
- Hashibe M, Boffetta P, Zaridze D, et al. Evidence for an important role of alcohol- and aldehyde-metabolizing genes in cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2006; 15 (4):696-703.
- Hashibe M, Brennan P, Benhamou S, et al. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Journal of the National Cancer Institute* 2007; 99 (10):777-89.
- Boffetta P, Hecht S, Gray N, et al. Smokeless tobacco and cancer. *The Lancet Oncology* 2008; 9 (7):667-75.
- Blot WJ, McLaughlin JK, Winn DM, et al. Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Research* 1988; 48 (11):3282-7.
- Tuyns AJ, Estève J, Raymond L, et al. Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *International Journal of Cancer* 1988; 41 (4):483-91.
- Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2009; 18 (2):541-50.
- Chaturvedi AK, Engels EA, Pfeiffer RM, et al. Human papillomavirus and rising oropharyngeal cancer incidence in the United States. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29 (32):4294-301.
- Adelstein DJ, Ridge JA, Gillison ML, et al. Head and neck squamous cell cancer and the human papillomavirus: summary of a National Cancer Institute State of the Science Meeting, November 9-10, 2008, Washington, D.C. *Head and Neck* 2009; 31 (11):1393-422.
- Gillison ML, D'Souza G, Westra W, et al. Distinct risk factors profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type-16 negative head and neck cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2008; 100 (6):407-20.
- Yu MC, Yuan JM. Nasopharyngeal Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr., eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006.
- Yu MC, Yuan JM. Epidemiology of nasopharyngeal carcinoma. *Seminars in Cancer Biology* 2002; 12 (6):421-9.
- AIOM AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2015. Intermedia Editore, Brescia 2015.
- AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. *Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. Epidemiol Prev* 2014; 38 [6 Suppl. 1]:1-144.
- Singh D, Sahoo S, Gupta V, et al. Latest advancements in imaging of oral and maxillofacial neoplasm: A comprehensive review. *J Oral Maxillofacial Radiology* 2013;1:37-42.
- Khuri FR, Lee JJ, Lippman SM, et al. Randomized phase III trial of low-dose isotretinoin for prevention of second primary tumors in stage I and II head and neck cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98 (7):441-50.
- Gleich LL, Collins CM, Gartside PS, et al. Therapeutic decision making in stages III and IV head and neck squamous cell carcinoma. *Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 2003; 129 (1):26-35.
- Friedland PL, Bozic B, Dewar J, et al. Impact of multidisciplinary team management in head and neck cancer patients. *British J Cancer* 2011;104:1246-8.
- Yousem DM, Gad K, Tufano RP. Resectability issues with head and neck cancer. *Am J Neuroradiol* 2006; 27:2024-36.
- Vermorken JB, Remenar E, van Harpen C, et al. Cisplatin fluorouracil and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007; 357:1695-704.
- Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al. Radiotherapy plus cetuximab for locoregionally advanced head and neck cancer: 5-year survival data from a phase 3 randomised trial, and relation between cetuximab-induced rash and survival. *Lancet Oncol* 2010; 11:21-8.
- Lefebvre JL, Rolland F, Tesselaar M, et al. Phase 3 randomized trial on larynx preservation comparing sequential vs alternating chemotherapy and radiotherapy. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101:142-52.
- Forastiere AA, Zhang Q, Weber RS, et al. Long-term results of RTOG 91-11: a comparison of three nonsurgical treatment strategies to preserve the larynx in patients with locally advanced larynx cancer. *J Clin Oncol* 2013; 31 (7):845-52.
- Huang SH, Perez-Ordóñez B, Liu FF, et al. Atypical clinical behaviour of p16 confirmed HPV related oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with radical radiotherapy. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2012; 82:276-83.
- Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1116-27.
- Economopoulou P, Kotsantis I, Psyrri A. The promise of immunotherapy in head and neck squamous cell carcinoma: combinatorial immunotherapy approaches. *ESMO Open* 2017; 1:e000122.doi:10.1136/esmoopen-2016-000122.
- Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J et al: Nivolumab for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856-1867.

Testicolo

Giovanni Rosti¹, Paolo Pedrazzoli² e AIRTUM Working Group

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

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

TESTICOLO	
Incidenza	Nel 2018 sono attese 2.400 nuove diagnosi.
Mortalità	0,1% di tutte le morti per neoplasia.
Sopravvivenza a 5 anni	Globalmente circa del 91%, con valori del 98-99% nel primo stadio clinico.
Sopravvivenza a 10 anni	Dato non disponibile.
Fattori di rischio	Criptorchidismo, forme famigliari, popolazioni particolari (ad esempio, Maori).
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare
Trattamento	<i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it

Fattori di rischio

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

Neoplasie germinali

Le aree centrali europee (Svizzera, Germania, Danimarca e Ungheria) e settentrionali (Norvegia) costituiscono i territori a più alta incidenza nel mondo (8-13x100.000), insieme alle popolazioni Maori in Australia (unica popolazione non europea ad alta incidenza). Una bassa incidenza si riscontra in Africa, Asia e Caraibi (2x100.000).¹ L'incidenza di queste forme, estremamente eterogenee per biologia, morfologia e comportamento clinico, interessa tutto l'arco della vita incluso il periodo neonatale, aumenta durante la pubertà con un picco in III-IV decade di vita e presenta un ulteriore piccolo incremento nelle ultime decadi. Le curve d'incidenza per età hanno un andamento simile per le forme seminomatose e non seminomatose, con queste ultime che precedono di circa 10 anni le prime. In Europa, nelle aree a più alto rischio, l'incremento d'incidenza rilevato per tutto il '900 ha avuto un'interruzione nelle coorti di maschi nati durante la II guerra mondiale (definito *birth cohort*). Il motivo di tale fenomeno non ha trovato una spiegazione precisa, ma documenta una presenza non costante (nella storia recente) dei fattori di rischio, un processo cancerogenetico strettamente dipendente dalla presenza di rischi individuali e ambientali e una propensione ad ammalare acquisita precocemente nel corso della vita. La premessa che ha sempre guidato lo studio dei rischi delle neoplasie germinali è che la malattia inizia in età fetale e consiste nella differenziazione anomala della popolazione cellulare primordiale per effetto di condizioni anomale già presenti nel periodo prenatale.

Le condizioni di rischio maggiore per questo tipo di tumori sono state da tempo identificate nella predisposizione genetica, nel criptorchidismo, che presenta un rischio

relativo (RR) di 5-10 volte (per entrambi i testicoli) e nell'ipo/atrofia che aggrava ulteriormente il rischio in queste condizioni. Possibile, ma più sfumata, l'associazione con l'ipospadia (in un quadro sindromico di disgenesia gonadica) e con l'ernia inguinale.²

Evidenze di rischio sono state riscontrate attraverso studi caso/controllo con basso peso alla nascita e prematurità, altri fattori minori riguardano l'ultimogenitura (ultimi fratelli in ordine di nascita), l'età della madre al parto, l'ittero neonatale e la placenta ritenuta.³

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

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

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

genito-urinarie congenite, con picchi di incidenza nei bambini e negli adulti e le forme miste, rare nell'infanzia e nella pubertà, che rappresentano il 25-50% delle forme non seminomatose (cosiddetto teratocarcinoma).

Neoplasie non germinali

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

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

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

Incidenza

Nel 2018 sono attesi circa 2.400 nuovi casi di tumore del testicolo, pari all'1% di tutti i tumori maschili.^{Tabella 5} I numeri assoluti sono influenzati dal livello di incidenza e dalla popolazione residente. Essendo questa una patologia delle età giovanili ed essendo la popolazione "giovane" in lieve riduzione è del tutto plausibile osservare un non significativo calo delle diagnosi.

Negli uomini sotto i 50 anni è la neoplasia più frequente e rappresenta il 12% di tutti i casi incidenti, mentre nella fasce di età 50+ è una neoplasia piuttosto rara.^{Tabella 7} Il rischio di sviluppare un tumore del testicolo è pari a 1 su 180: il rischio è molto elevato solo nei giovani e si riduce drasticamente nelle età avanzate.^{Tabella 4}

Il trend di incidenza appare in aumento, statisticamente significativo (+2,0% per anno).^{Tabella 25, Figura 28} L'incidenza mostra tassi lievemente più elevati nel Nord Italia, rispetto al Centro e al Sud (7,6, 7,1 e 6,4, rispettivamente).^{Tabelle 15-16}

Mortalità

Nel 2015 i decessi per tumore del testicolo sono stati pari allo 0,1% dei decessi per tumore negli uomini. Il rischio di morire è estremamente basso, pari ad 1 caso su 3.922 uomini.^{Tabella 11} Il trend di mortalità del tumore del testicolo appare stabile nel tempo^{Tabella 25, Figura 28} e non si osservano differenze per aree geografiche.^{Tabelle 17-18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori del testicolo in Italia è pari al 91%.^{Tabella 19, Figura 6} La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo, è pari al 95%.⁶ Tra le diverse aree geografiche italiane non si osservano sostanziali differenze di sopravvivenza con valori lievemente più elevati nelle Regioni del Nord-Ovest (93%).^{Tabella 28}

Prevalenza

Circa 51.000 persone vivono in Italia con una diagnosi di tumore del testicolo. La

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

Diagnosi

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

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

Terapia

Stadi iniziali

Si definisce stadio I clinico la presenza di malattia confinata al didimo in assenza di localizzazioni ad altri distretti. L'orchifunicolectomia per via inguinale è la procedura chirurgica standard. Il programma terapeutico postchirurgico varia per seminomi e non seminomi.¹⁰

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

Il ricorso alla radioterapia negli ultimi anni si è ridotto di molto in tutto il mondo.

Al momento attuale non vi sono indicazioni su quale sia la migliore strategia in assoluto, che va condivisa con il paziente opportunamente informato.¹¹ Nel seminoma stadio II A (con adenopatie fino a 2 cm) può essere suggerita la radioterapia (30 Gy) sulle stazioni paraortiche e iliache omolaterali. Nello stadio II B esistono due opzioni: la radioterapia (30 Gy) e tre cicli di PEB. Una recente metanalisi pone l'accento sulla preferenza della chemioterapia per i minori effetti collaterali a lungo termine.¹² La chemioterapia con il regime PEB è standard nello stadio II C.

Secondo un recente lavoro retrospettivo su oltre 2.000 pazienti, per gli stadi II A e per alcuni II B (*limited burden*) la radioterapia potrebbe essere la prima scelta. Non esistono comunque studi adeguati di confronto.¹³ In caso di non seminoma stadio I, due opzioni sono considerate equivalenti: osservazione o chemioterapia con un unico ciclo di PEB.¹¹

La somministrazione di due cicli, un tempo considerata, oggi non viene più suggerita, essendo il risultato di un solo ciclo parimenti efficace, ma con minor rischio di effetti collaterali a lungo termine. La chirurgia mediante linfadenectomia retroperitoneale monolaterale *nerve-sparing* risulta meno indicata rispetto al passato e può essere un'opzione solo per i soggetti ad alto rischio di ripresa, ma deve essere eseguita in Centri di eccellenza. Nello stadio IS caratterizzato da marcatori tumorali elevati dopo chirurgia sul testicolo è indicato trattamento con tre cicli di PEB.

Stadi avanzati

Nella malattia avanzata vengono distinti tre gruppi di pazienti con rischio diversificato per non seminomi e due fasce di rischio per seminomi.¹⁴ Gli elementi che vengono presi in considerazione per non seminomi sono: valori di marcatori, presenza di metastasi extrapolmonari e primitività mediastinica. Per i seminomi solo le lesioni extra-polmonari (fegato, SNC, ossa) costituiscono stadio intermedio (non esistono seminomi nella fascia *poor risk*). Nei casi a prognosi favorevole tre cicli di PEB sono lo standard (o in alternativa 4 PE per i seminomi), mentre nei casi intermedi e *poor risk* i cicli devono essere quattro con bleomicina per dodici somministrazioni.

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

I regimi standard per la prima recidiva sono PEI (cisplatino, etoposide, ifosfamide) o VIP (vinblastina, ifosfamide, cisplatino), o TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatino) per quattro cicli (non sono disponibili al momento dati di confronto tra questi schemi). I dati del TIP in pazienti con pregressa remissione completa e altri fattori favorevoli offrono un tasso di guarigione del 65%.¹⁵

La chemioterapia ad alte dosi, che al momento non trova alcuna indicazione in prima linea, è stata largamente investigata nei tumori germinali refrattari o in ripresa.

In prima ricaduta anche in assenza di studi prospettici, la terapia ad alte dosi può essere presa in considerazione. In terza linea tale strategia terapeutica è una delle opzioni più raccomandabili.¹⁰ Un recente aggiornamento dell'Indiana University conferma eccellenti risultati con quasi il 50% di disease free survival a 2 anni.¹⁶

Va ricordato il ruolo della chirurgia di salvataggio sul residuo di malattia nei non seminomi che può riguardare virtualmente ogni sede residua di malattia. Va pertanto considerata come completamento di ogni linea terapeutica in cui vi sia un residuo aggredibile.

Particolare attenzione negli anni futuri dovrà essere posta nel follow-up a lungo termine, non tanto per la ripresa di malattia neoplastica, quanto per intercettare e/o prevenire complicanze legate ai trattamenti chemioterapici attuando specifiche strategie soprattutto sugli stili di vita.¹⁷

BIBLIOGRAFIA

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA, eds. World Health Organization: Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the urinary system and male genital organs. IARC Press, Lyon, 2004.
2. Prener A, Engholm G, Jensen OM. Genital anomalies and risk for testicular cancer in Danish men. Epidemiology 1996; 7:14-9.
3. Wanders EH, Grotmol T, Fossa SD, Tretli S. Maternal health and pre-and perinatal characteristics in the aetiology of testicular cancer: a prospective population- and register-based study on Norwegian males born between 1967 and 1995. Cancer Causes Control 1998; 9:475-86.
4. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? Lancet 1993; 341:1392-5.
5. Ramani P, Yeung CK, Habeebu SS. Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adolescents with intersex. Am J Surg Pathol 1993; 17:1124-33.
6. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza. Epidemiol Prev 2017; 41 (2 Suppl. 1).
7. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. Epidemiol Prev 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.

8. Shanmugalingam S, Souldati A, Chowdhury S, et al. Global incidence and outcome of testicular cancer. *Clinical Epidemiology* 2013; 5:417-27.
9. Fizazi K, Chen J, Logothetis CJ. Germ cell survivors: the price for cure. *Ann Oncol* 2002; 13:529-30.
10. De Wit R, Bosl GJ. Optimal management of clinical stage I testis cancer: one size does not fit all. *J Clin Oncol* 2013;31:3477-9.
11. www.aiom.it
12. Giannatempo P, Greco T, Mariani, L, et al. Radiotherapy or chemotherapy for clinical stage IIA and IIB seminoma: a systematic review and meta-analysis of patient outcomes. *Ann Oncol* 2014; 26:657-68.
13. Glaser SM, Vargo JA, Balambamani S, et al. Radiotherapy versus chemotherapy in a study of patients with early stage testicular cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2016; 28:513-21.
14. International Germ Cell Consensus Classification. A prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol* 1997; 15:594-603.
15. Kondagunta GV, Bacik J, Sheinfeld J, et al. Paclitaxel plus ifosfamide followed by high-dose carboplatin plus etoposide in previously treated germ cell tumors. *J Clin Oncol* 2007; 25:85-90.
16. Adra N, Abonour R, Althouse SK, et al. High-dose chemotherapy and autologous peripheral-blood stem-cell transplantation for relapsed metastatic germ cell tumors. The Indiana University experience. *J Clin Oncol* 2017; 35:1096-102.
17. Kerns SL, Fung C, Monahan P.O. et al. Cumulative burden of morbidity among testicular cancer survivors after standard cisplatin- based-chemotherapy: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2018; Doi 10.1200/JCO.2017.77.0735.

Tiroide

Giovanni Bernardo¹, Laura Locati² e AIRTUM Working Group

¹ Medicina Oncologica, Istituto di Cura "Città di Pavia", Gruppo San Donato - gbernardo46@gmail.com

² SC Oncologia Medica 3 Tumori della Testa e Collo, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano
laura.locati@istitutotumori.mi.it

TIROIDE			
Incidenza	Nel 2018 sono attesi circa 14.200 nuovi casi di tumore della tiroide, 3.800 tra gli uomini e 10.400 tra le donne.		
Mortalità	Nel 2015 sono stati 549 i decessi (218 uomini e 331 donne).		
Sopravvivenza a 5 anni	90% negli uomini e 95% nelle donne, senza differenze geografiche sul territorio. La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno o il quinto anno dalla diagnosi, è del 97% negli uomini e del 99% nelle donne.		
Sopravvivenza a 10 anni	95% tra uomini e donne.		
Fattori di rischio	<i>Carcinomi differenziati</i> : predisposizione genetica; esposizione alle radiazioni ionizzanti; dieta (carenza o eccesso di iodio; obesità); tiroiditi autoimmuni; patologia tiroidea nodulare (gozzo). <i>Carcinoma midollare</i> : mutazioni germinali dell'oncogene RET (20-25% dei casi). Carcinoma anaplastico: non noti.		
Diagnosi	Ecografia della tiroide e dei linfonodi del collo Esame cito-istologico; prelievo venoso per calcitonina		
Trattamento	<i>Carcinomi differenziati</i> : Tiroidectomia +/- svuotamento dei livelli linfonodali del collo (in presenza di metastasi linfonodali)+radioiodio nei casi a rischio intermedio e alto. Terapia sistemica con TKI solo nei pazienti con malattia iodio-resistente e in progressione	<i>Carcinomi midollari</i> : Tiroidectomia + VI livello +/- svuotamento dei livelli linfonodali del collo (in presenza di metastasi linfonodali). Terapia sistemica con TKI nei pazienti con malattia metastatica in progressione	<i>Carcinoma anaplastico</i> : Tiroidectomia + svuotamento dei livelli linfonodali del collo + radioterapia a fasci esterni +/- chemioterapia concomitante. Terapia sistemica con chemioterapia nei pazienti con malattia metastatica

Incidenza

Nel 2018 sono attesi circa 14.200 nuovi casi di tumore della tiroide, 3.800 tra gli uomini e 10.400 tra le donne (2% e 6% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).^{Tabella 5-6} Per quanto riguarda le fasce di età, il tumore della tiroide rappresenta l'8% di tutti i tumori (terza neoplasia più frequente) negli uomini sotto i 50 anni di età; nelle donne rappresenta il 15%, 5% e 1% di tutti i tumori nelle fasce di età 0-49 anni, 50-69 e 70+, rispettivamente.^{Tabella 7} Il rischio di sviluppare un tumore della tiroide è molto più alto nelle donne che negli uomini (1 su 47 e 1 su 120, rispettivamente);^{Tabella 4} nelle donne il rischio più alto si osserva nelle fasce di età più giovane (1 su 108) e diminuisce progressivamente all'aumentare dell'età.

Secondo i dati AIRTUM del periodo 2010-2014, i tumori della tiroide sono rappresentati da tumori differenziati inclusi i carcinomi papillari per l'82% e i follicolari per il 7%, da tumori midollari per il 3% e da tumori anaplastici per l'1%.

Nel sesso maschile i carcinomi papillari rappresentano il 79% delle nuove diagnosi, i follicolari il 9%, i midollari il 4% e gli anaplastici il 2%; nel sesso femminile carcinomi papillari rappresentano l'84% delle nuove diagnosi, i follicolari il 6%, i midollari il 2% e gli anaplastici l'1%. Il 7% tra gli uomini e il 6% tra le donne presentano una morfologia non specificata.

Il trend di incidenza del tumore della tiroide appare, negli anni più recenti, stabile tra gli uomini, in aumento tra le donne (+1,4% per anno).^{Tabella 25, Figure 32 A-B} L'andamento dell'incidenza è sostenuto dal trend in crescita dei carcinomi papillari, i tumori midollari e anaplastici non presentano variazioni significative nel periodo considerato.

L'incidenza non mostra gradienti Nord-Sud né negli uomini né nelle donne: l'incidenza appare un po' più elevata nelle Regioni del Centro Italia (11,6 per 100.000) per gli uomini e per le donne (28,6 per 100.000); si ha un valore leggermente inferiore nelle Regioni del Nord (9,6 per 100.000 e 26,0 per 100.000 tra uomini e donne, rispettivamente) e del Sud (10,2 e 27,6 per 100.000 rispettivamente tra uomini e donne).^{Tabella 15-16}

Mortalità

Nel 2015 sono stati 549 i decessi per tumore della tiroide (218 uomini e 331 donne) in Italia: i decessi sono estremamente rari in tutte le fasce di età.^{Tabella 8} Il rischio di morire per questo tumore è molto basso: 1 su 1334 negli uomini e 1 su 1235 nelle donne.^{Tabella 11} Il trend di mortalità del tumore della tiroide appare stabile negli uomini e presenta una diminuzione, statisticamente significativa, nelle donne (-1,2% per anno).^{Tabella 25, Figure 32A-B} La mortalità è inferiore (uguale) ad 1 caso per 100.000 in entrambi i sessi ed è uniforme su tutto il territorio nazionale.^{Tabella 17-18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori della tiroide in Italia è pari a 90% negli uomini e 95% nelle donne.^{Tabella 19, Figura 6} La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno o il quinto anno dalla diagnosi, è del 97% negli uomini e del 99% nelle donne. La sopravvivenza a 5 anni non mostra importanti differenze geografiche per gli uomini; nelle donne non è presente gradiente Nord-Sud: si registrano valori leggermente più elevati nelle Regioni del Centro, 98%.^{Tabella 28}

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di tumore della tiroide sono 200.000 (45.000 uomini e 155.000 donne). Il tasso di prevalenza, per 100.000 abitanti, mostra valori più elevati nelle Regioni del Centro-Sud rispetto al Nord sia negli uomini sia nelle donne.¹ Oltre il 60% dei casi prevalenti ha avuto una diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 60-74 anni (352/100.000).

Fattori di rischio

I tumori della tiroide si distinguono in:

1. carcinomi differenziati, sono tumori epiteliali che originano dalla cellula follicolare tiroidea e includono i carcinomi papillari, i carcinomi follicolari e altre istologie più rare come il carcinoma a cellule di Hürtle;
2. carcinoma midollare, origina dalle cellule C che derivano dalla cresta neurale ed è pertanto un tumore neuroendocrino;
3. carcinoma indifferenziato o anaplastico, è un carcinoma epiteliale, molto raro e aggressivo.

L'insorgenza del carcinoma differenziato della tiroide è legata a fattori di rischio ambientali, genetici, ormonali e alle loro interazioni, anche se l'incremento di incidenza delle forme epiteliali registrato negli ultimi anni, in particolare per i microcarcinomi, è legato soprattutto all'aumento degli esami diagnostici.² I fattori ambientali possono essere a loro volta distinti in genotossici e non genotossici. La ghiandola tiroide, a causa dell'alta captazione dello iodio introdotto normalmente con l'alimentazione, risulta infatti un tessuto particolarmente suscettibile al danneggiamento del DNA (effetti genotossici) da iodio radioattivo: gli effetti non genotossici derivano dalla stimolazione ad opera dell'incremento del TSH a sua volta associato alla carenza di iodio. Dalla valutazione di diversi studi di coorte condotti su bambini esposti a radiazioni è stata descritta, al di sotto dei 15 anni, una correlazione dose-risposta anche per valori al di sotto dei 0,10 Gy.³ Le radiazioni causano una rottura nel doppio filamento di DNA e conseguenti possibili riarrangiamenti degli oncogeni RET e TRK. Da qui l'ipotesi che considera le radiazioni più comunemente legate all'incremento della forma papillifera. Il carcinoma follicolare è invece particolarmente legato a una dieta povera di iodio.^{4,5} La combinazione di carenza iodica e cause genetiche è ipotizzata come motivo dell'associazione con la storia clinica di gozzo. La frequenza relativa del carcinoma papillifero è maggiore nelle aree geografiche con adeguato o addirittura elevato apporto di iodio. Il carcinoma papillifero mostra inoltre un'associazione con la presenza di tiroiditi linfocitarie, e quindi con la possibilità di un ruolo patogenetico da parte della risposta autoimmune.^{6,7} Inoltre è stata descritta un'associazione fra patologia tiroidea nodulare (mono e plurinodulare) e carcinoma tiroideo con un rischio stimato che varia fra il 5% e il 15%.⁸ Più dibattuta è l'associazione fra obesità e tumore della tiroide.

Il carcinoma midollare si presenta frequentemente in forma sporadica generalmente negli adulti (circa il 75% dei casi) o in forma eredo-familiare (25% dei casi), soprattutto in bambini e adolescenti. Nelle forme familiari si può presentare come forma isolata o carcinoma midollare famigliare (FMTC 10-15%), o nel contesto di sindromi genetiche ereditarie a trasmissione autosomica dominante (sindrome da neoplasie

endocrine multiple o MEN): MEN 2A (65%) che include anche il feocromocitoma e l'iperparatiroidismo primitivo in una percentuale variabile; MEN 2B (25%) che comprende il feocromocitoma, l'habitus marfanoide, la ganglioneuromatosi intestinale e i neurinomi mucosi. Mutazioni a carico di diverse porzioni dell'oncogene RET sono centrali per la patogenesi delle forme sia sporadiche che ereditarie. Circa il 50% dei pazienti con carcinoma midollare sporadico presenta mutazioni somatiche dell'oncogene RET. Tali mutazioni conferiscono una prognosi peggiore legata alla maggiore aggressività della malattia. Recentemente sono state riportate anche mutazioni dell'oncogene RAS (meno del 10% dei casi), mutuamente esclusive rispetto a RET e apparentemente associate ad una prognosi migliore.⁹

I fattori di rischio per il carcinoma anaplastico sono pressoché sconosciuti. È un tumore estremamente raro (circa 0,7 casi su 100.000 in Europa) (www.rarecarenet.org); può insorgere *de novo* oppure rappresentare l'evoluzione di carcinoma differenziato (20-25% dei casi). Nell'80% dei casi la malattia è già localmente avanzata alla diagnosi e quasi la metà dei pazienti ha già metastasi a distanza. La sopravvivenza mediana dalla diagnosi è 5 mesi.¹⁰

Negli ultimi 10 anni sono stati compiuti significativi passi in avanti nella comprensione della cancerogenesi a livello molecolare. Le alterazioni molecolari meglio studiate riguardano proprio i protoncogeni RET e TRK, e i geni RAS e BRAF, che sembrano essere alla base dell'insorgenza, rispettivamente, del 15% e del 40% dei carcinomi papilliferi.

Diagnosi precoce

Attualmente non esistono attività di screening organizzato per il quale vi siano prove di efficacia nella riduzione della mortalità.

Terapia

Chirurgia

Carcinomi differenziati

L'asportazione chirurgica della neoplasia rappresenta il primo momento della terapia del carcinoma tiroideo. Nei tumori differenziati la tiroidectomia totale è l'approccio chirurgico più frequente. Un intervento meno esteso (lobectomia con istmectomia) riduce il fabbisogno di terapia sostitutiva e si associa ad una minore insorgenza di complicanze metaboliche (ipoparatiroidismo) e anatomiche (paralisi del nervo ricorrente). Tale procedura può essere effettuata in casi selezionati di carcinomi differenziati (diametro fra 1 e < 4 cm; assenza di estensione extratiroidea; assenza di localizzazioni linfonodali). Si sta dibattendo anche sul ruolo della sorveglianza attiva per i microcarcinomi papillari (diametro < 1 cm, assenza di altri noduli tiroidei, assenza di coinvolgimento linfonodale o paralisi del nervo ricorrente, età > 40 anni) alla cui diagnosi viene attribuito circa il 50% dell'incremento dell'incidenza dei carcinomi epiteliali.¹¹ La linfadenectomia del VI livello e degli altri livelli laterocervicali va effettuata in pazienti con interessamento linfonodale clinicamente manifesto. È possibile inoltre intervenire con tecnica mini-invasiva videoassistita in caso di tiroide di piccole dimensioni con un'incisione di 2 cm mediante impiego di videocamera ad alta definizione

(MIVAT). L'indicazione è riservata alla patologia benigna e a casi selezionati di tumore maligno (carcinomi di piccole dimensioni senza interessamento linfonodale).¹² La robotica con approccio ascellare unico o duplice rappresenta oggi l'ultima novità nel trattamento chirurgico della patologia tiroidea, anche se ancora in fase di validazione ed eseguita in pochissimi Centri. La malattia metastatica può giovare in casi selezionati di una chirurgia palliativa.

Carcinoma midollare

La tiroidectomia totale e lo svuotamento ricorrentiale bilaterale del VI livello sono raccomandati in tutti i pazienti con diagnosi di carcinoma midollare. La dissezione linfonodale dei livelli del collo è da effettuarsi in presenza di malattia evidente; valori elevati di calcitonina (>500 pg/ml) e il coinvolgimento dei linfonodi del VI livello (>1 linfonodo) correlano con un rischio aumentato di localizzazioni linfonodali laterocervicali, anche in presenza di un imaging negativo.^{13,14}

Carcinoma indifferenziato o anaplastico

Nei casi operabili, l'approccio chirurgico prevede la tiroidectomia totale associata alla linfadenectomia del VI livello e laterocervicale bilaterale. Una chirurgia più estesa che includa anche la laringe può avere senso solo in casi selezionati in cui l'esito chirurgico atteso sia R0/R1 (nessun residuo/residuo microscopico).

Terapia radiometabolica

Il trattamento postchirurgico con iodio 131 è indicato in tutti i portatori di residuo tiroideo post tiroidectomia totale e/o di metastasi funzionali di carcinomi 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 di radioiodio consente di ottenere la "siderazione" (ablazione) del tessuto tiroideo e la distruzione di eventuali focolai neoplastici residui. Nei soggetti a basso rischio e rischio intermedio di ripresa, può essere usato il TSH ricombinante (rhTSH) in preparazione alla terapia con radio-iodio.^{15,16} Vi è indicazione ad effettuare un trattamento adiuvante con iodio 131 in tutti i carcinomi con diametro >1 cm; nei carcinomi con diametro <1 cm ma con istologia aggressiva; nelle forme con estensione extratiroidea; in presenza di metastasi linfonodali. Nella popolazione ad alto rischio, l'impiego di attività di iodio 131 >100 mCi riduce il rischio di recidiva e mortalità. L'ablazione facilita il follow-up mediante le successive scintigrafie con iodio 131 e tramite il dosaggio di tireoglobulina, che è soppressa in caso di ablazione completa di residui tiroidei e neoplastici.¹⁴ Non vi è nessuna indicazione alla terapia con iodio 131 nei carcinomi midollari e nei carcinomi anaplastici.

Radioterapia

Non vi sono studi randomizzati che chiariscano il ruolo terapeutico della radioterapia a fasci esterni nei tumori tiroidei¹⁷.

La radioterapia ha certamente un ruolo come trattamento palliativo, ad esempio in caso di localizzazioni ossee con dolore non controllato oppure in presenza di lesioni cerebrali.

Carcinomi differenziati

La radioterapia adiuvante a fasci esterni può essere considerata in casi molto selezionati: malattia localmente avanzata con estensione extratiroidea con coinvolgimento di trachea ed esofago; malattia residua macroscopica; recidive di malattia che non captano più lo iodio e per cui non è fattibile un intervento chirurgico.

Carcinoma midollare

Anche per i carcinomi midollari, l'impiego della radioterapia adiuvante è da considerarsi solo in casi estremamente selezionati, sempre tenendo conto dell'aspettativa di vita di questi pazienti e dei potenziali effetti collaterali acuti ma soprattutto tardivi correlati al trattamento radiante. Possono essere considerati per un trattamento radiante i pazienti ad alto rischio di recidiva loco-regionale con residuo micro/macroscopico di malattia, con estensione extratiroidea, con multiple localizzazioni linfonodali e con estensione extracapsulare.

Carcinoma anaplastico

La radioterapia adiuvante in combinazione con la chemioterapia è indicata in caso di intervento R0/R1 per i pazienti con malattia loco-regionale. In questi casi la radioterapia dovrebbe essere iniziata entro 2-3 settimane dalla chirurgia. Nei pazienti con malattia non operabile, la radioterapia può essere considerata per ottenere un controllo locale di malattia.

Chemioterapia

L'impiego della chemioterapia oggi è limitato a trattamenti postoperatori combinati con la radioterapia nel carcinoma anaplastico e a pazienti non suscettibili di un trattamento con TKI per cui non ci sono altre opzioni di cura. La doxorubicina è approvata nel carcinoma della tiroide. L'attività è modesta in monoterapia (5-31%), le risposte migliori sono state osservate nei pazienti con un buon performance status e con localizzazioni polmonari. Può essere combinata ai platinanti (cisplatino/carboplatino) anche se la combinazione non sembra aumentare il numero di risposte.¹⁸ Nel carcinoma midollare sono stati testati diversi farmaci fra cui dacarbazina e 5FU con risultati piuttosto mediocri.¹⁹

Per il carcinoma anaplastico vi sono dati a favore di una maggiore efficacia dei taxani in combinazione con la radioterapia postoperatoria.²⁰

Ormonoterapia

La somministrazione di levotiroxina (T4) ha come scopo principale la sostituzione ormonale in caso di tiroidectomia totale. Oltre a ciò, l'utilizzo di dosi adeguate di T4 ha un ruolo terapeutico consentendo di mantenere il TSH a valori soppressi nei soggetti ad alto rischio di recidiva, privando così i tumori differenziati di un importante stimolo proliferativo.

La terapia ormonale con levotiroxina non ha alcun ruolo terapeutico nei carcinomi midollari e nei carcinomi anaplastici; in questi pazienti deve essere effettuata a dosaggio sostitutivo e non soppressivo, mantenendo i valori di TSH nei range.

È possibile utilizzare gli analoghi della somatostatina a scopo palliativo, nei casi di carcinoma midollare che presentino una diarrea incoercibile.

Terapia a bersaglio molecolare

La scoperta di mutazioni geniche e di riarrangiamenti cromosomici ha consentito una migliore definizione delle caratteristiche biologiche dei tumori della tiroide. Molti studi clinici, sulla scorta di questi dati, hanno testato agenti inibitori di varie tirosinchinasi (TK) implicate nella patogenesi di questi tumori come BRAF, RAS, RET nonché inibitori dell'angiogenesi (VEGFR pathway) come, ad esempio, axitinib, pazopanib, motesanib, sunitinib, lenvatinib, sorafenib, vandetanib, cabozantinib, ecc.

Carcinomi differenziati

Nei pazienti con carcinoma tiroideo recidivato e/o metastatico, in progressione, iodio-resistente, per cui sono state escluse altre opzioni di cura loco-regionale, è indicato l'impiego di farmaci TK inibitori e antiangiogenici. Nel 2016 AIFA ha approvato per questo setting di pazienti due farmaci: lenvatinib (VEGFR, RET, FGFR) e sorafenib (VEGFR, RET, KIT, BRAF), di cui solo lenvatinib è rimborsato (fascia H). Entrambi i farmaci sono stati testati nell'ambito di studi di fase III, multicentrici, in cui il farmaco era confrontato con il placebo con possibilità di crossover al momento della progressione. I criteri di inclusione e gli endpoint (primario PFS) erano simili, eccetto per la possibilità di trattare anche pazienti in seconda linea nello studio con lenvatinib (SELECT). Entrambi gli studi hanno raggiunto l'endpoint primario, cioè è stato dimostrato un vantaggio significativo in termini di PFS nei pazienti trattati rispetto ai pazienti nel braccio placebo. Lenvatinib è stato testato alla dose di 24 mg su 360 pazienti, ottenendo una PFS mediana di 18,3 mesi (95% CI 15,1 *to not estimable*) vs 3,6 mesi (95% CI 2,2 vs 3,7) (HR 0,21; $p < 0,001$);²¹ la PFS dei pazienti che hanno ricevuto lenvatinib in seconda linea è simile a quella dei pazienti non pretrattati (PFS mediana 15,1 vs 16,7), quindi lenvatinib è attivo sia in prima sia in seconda linea. Lenvatinib ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza nei soggetti con più di 65 anni. La sopravvivenza mediana nel gruppo di pazienti trattati non è stata ancora raggiunta mentre la sopravvivenza dei soggetti con più di 65 anni trattati con placebo è risultata 18,4 mesi (HR, 0,53; 95% CI, 0,31 to 0,91; $P = .020$).²² Inoltre, vi è stata una riduzione obiettiva delle lesioni secondo i criteri RECIST 1.1 nel 65% dei casi, inclusi 4 pazienti con risposta completa.

Sorafenib è stato testato alla dose di 400 mg x 2 in 417 pazienti (studio DECISION).²³ Il farmaco ha ottenuto una PFS mediana di 10,8 mesi vs 5,8 mesi dei pazienti in trattamento con placebo (HR 0,59; $p < 0,001$). Le risposte con sorafenib sono state 12% rispetto allo 0,5% dei pazienti nel gruppo placebo ($p = 0,001$).

Entrambi gli studi sono stati gravati da frequenti effetti collaterali, simili per tipologia (ad esempio, ipertensione arteriosa, tossicità gastroenterica, fatigue, tossicità cutanea, ecc.) ma diversi per intensità e frequenza. Gli effetti collaterali sono legati alla classe farmacologica di appartenenza di lenvatinib e sorafenib. Questo aspetto ha condizionato frequenti interruzioni del farmaco e riduzione del dosaggio, tanto che l'esposizione a sorafenib e lenvatinib è stata inferiore rispetto alla dose pianificata (81% e 70%, rispettivamente).

Non esistono al momento fattori molecolari predittivi di efficacia. Entrambi i farmaci sono attivi a prescindere dallo stato di BRAF/RAS²⁴ e dai valori di tireoglobulina preterapia.^{20,22} L'attività più importante di entrambi i farmaci è legata alla funzione antiangiogenica.

Carcinoma midollare

Per i pazienti con carcinoma midollare metastatico, sono stati testati due farmaci inibitori TK multitarget e ad attività antiangiogenica, vandetanib e cabozantinib. Entrambi i farmaci sono stati approvati da AIFA per il carcinoma midollare metastatico e in progressione, vandetanib è rimborsato (fascia H). Entrambi i farmaci hanno dimostrato un incremento significativo della PFS rispetto al placebo. In particolare vandetanib (RET, VEGFR, EGFR) è stato testato in 331 pazienti nello studio registrativo ZETA²⁵ alla dose di 300 mg ed ha mostrato una PFS di 30,5 mesi nei pazienti trattati rispetto a 19,3 mesi nei pazienti in placebo (HR 0,46, 95% CI 0,31-0,69; $p < 0,001$) con una probabilità di risposta del 45% dei pazienti trattati verso 13% del gruppo placebo.

Cabozantinib (RET, VEGFR2 e MET) è stato studiato in 330 pazienti con carcinoma midollare in progressione nello studio EXAM.²⁶ Il farmaco alla dose di 140 mg ha prolungato significativamente la PFS dei pazienti trattati rispetto ai pazienti in placebo (PFS mediana 11,2 mesi, stimata, vs 4 mesi, reale, con HR 0,28%, 95% CI 0,19-0,40; $p < 0,001$). Le risposte sono state 28% nel braccio con cabozantinib vs 0% nel braccio con placebo ($p < 0,001$). In questo studio non era ammesso il crossover. Recente è l'evidenza di un vantaggio in termini di PFS con cabozantinib rispetto a placebo nel sottogruppo di pazienti con mutazione somatica RET M918T (HR 0,15; 95% CI 0,08-0,28; $p < 0,0001$).²⁷

Carcinoma anaplastico

Per la rarità e per la rapidità di progressione della malattia è molto difficile condurre studi clinici. Uno studio randomizzato interrotto precocemente ha confrontato l'impiego di chemioterapia (taxolo + carboplatino) in combinazione o meno con fosbretabulina. Lo studio è stato interrotto precocemente per difficoltà di *accrual* (80 pazienti sui 180 previsti), tuttavia si è osservato un trend di vantaggio in termini di sopravvivenza nei pazienti trattati con chemioterapia in combinazione con fosbretabulina rispetto alla sola chemioterapia (26% vs 9%);²⁸ ciò ha costituito il razionale per testare anche in questo ambito farmaci diversi dalla chemioterapia. Nonostante le aspettative, l'attività clinica di farmaci ad attività antiangiogenica (ad esempio, sorafenib, pazopanib, axitinib, lenvatinib) è stata piuttosto deludente nei pazienti con carcinoma anaplastico. Nel 2018 sono stati approvati da FDA due farmaci, dabrafenib e trametinib, per pazienti con mutazione BRAFV600E sulla scorta dei risultati ottenuti da uno studio di fase II che includeva pazienti affetti da tumori rari con mutazione di BRAF. Nei 23 pazienti con carcinoma anaplastico BRAF mutato valutabili, 57% hanno avuto una risposta parziale, 4% una risposta completa e, nel 64% dei casi rispondenti, non vi è stata progressione per più di 6 mesi.²⁹

BIBLIOGRAFIA

1. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, Report 2014. Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
2. Brito JP, et al. Low risk papillary thyroid cancer. *BMJ* 2014; 348:g3045.
3. 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.
4. William ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W. Thyroid cancer in an iodine rich area: a histopathological study. *Cancer* 1977; 39:215-22.
5. 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.
6. Khatami M. Inflammation, aging, and cancer: tumorigenic versus tumorigenesis of immunity. *Cell Biochem Biophys* 2009; 55 (2):55-79.
7. Fiore E, et al. Iodine, thyroid autoimmunity and cancer. *Eur J Thyroid* 2015; 4 (1):26-35.
8. Cooper DS, et al. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009; 19 (11):1167-214.
9. Ciampi R, Mian C, Fugazzola L, et al. Evidence of a low prevalence of RAS mutations in a large medullary thyroid cancer series. *Thyroid* 2013; 23 (1):50-7.
10. Smallridge RC, Copland JA. Anaplastic thyroid carcinoma: pathogenesis and emerging therapies. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22 (6):486-97.
11. Leboulleux S, Tuttle RM, Pacini F, Schlumberger M. Papillary thyroid microcarcinoma: time to shift from surgery to active surveillance? *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016; 4 (11):933-42.
12. Miccoli P, Matteucci V. Video-assisted surgery for thyroid cancer patients. *Gland Surg* 2015; 4 (5):365-7.
13. Machens A, Dralle H. Biomarker based risk stratification for previously unirete medullary thyroid cancer *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2655-63.
14. Machens A, Hauptmann S, Dralle H. Prediction of lateral lymph node metastases in medullary thyroid cancer. *Br J Surg* 1998; 95:586-91.
15. Mallick U, Harmer C, Yap B, et al. Ablation with low-dose radioiodine and thyrotropin alfa in thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (18):1674-85.
16. Schlumberger M, Catargi B, Borget I, Deandreis D, et al. Strategies of radioiodine ablation in patients with low-risk thyroid cancer. *N Engl J Med* 2012; 366 (18):1663-73.
17. Mangoni M, Gobitti C, Autorino R, et al. External beam radiotherapy in thyroid carcinoma: clinical review and recommendations of the AIRO "Radioterapia Metabolica" Group. *Tumori* 2017; 103 (2):114-23.
18. Sherman SI. Cytotoxic chemotherapy for differentiated thyroid carcinoma. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2010; 22 (6):464-8.
19. Orlandi F, Caraci P, Berruti A, et al. Chemotherapy with dacarbazine and 5-fluorouracil in advanced medullary thyroid cancer. *Ann Oncol* 1994; 5 (8):763-5.
20. Smallridge RC, Ain KB, Asa SL, et al. American Thyroid Association guidelines for management of patients with anaplastic thyroid cancer. *Thyroid* 2012; 22 (11):1104-39.
21. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer: *NEJM* 2015; 7: 621-30.
22. Brose M, Worden FP, Newbold K et al. Effect of Age on the Efficacy and Safety of Lenvatinib in Radioiodine-Refractory Differentiated Thyroid Cancer in the Phase III SELECT Trial *JCO* 2017; 35: 23.
23. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 384 (9940):319-28.
24. Tahara M, Schlumberger M, Elisei R, et al. Exploratory analysis of biomarkers associated with clinical outcomes from the study of lenvatinib in differentiated Cancer of the thyroid. *Eur J Cancer* 2017; 75:213-21.
25. 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.
26. Elisei R, Schlumberger MJ, Muller SP, et al. Cabozantinib in progressive medullary thyroid cancer *J Clin Oncol* 2013; 31:3639-47.
27. Sherman SI, Clary DO, Elisei R, et al. Correlative analyses of RET and RAS mutations in a phase 3 trial of cabozantinib in patients with progressive, metastatic medullary thyroid cancer. *Cancer* 2016; 122 (24):3856-64.
28. Sosa JA, Elisei R, Jarzab B, et al. Randomized safety and efficacy study of foscetabulin with paclitaxel/carboplatin against anaplastic thyroid carcinoma. *Thyroid* 2014; 24 (2):232-40.
29. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 1;36(1):7-13.

Tumori HPV-correlati: Ano

Carlo Aschele¹, Antonio Galvano², Alessandro Pastorino³, Amalia Milano⁴, Antonio Russo⁵
e AIRTUM Working Group

¹ SC Oncologia - Ospedale Sant'Andrea - La Spezia - carlo.aschele@asl5.liguria.it

² Dipartimento di Oncologia, UOC Oncologia Medica, AOU "Paolo Giaccone" di Palermo - antoniogalvano@hotmail.it

³ SC Oncologia - Ospedale Sant'Andrea - La Spezia - alessandro.pastorino@asl5.liguria.it

⁴ SC Oncologia - ASL 5 Spezzino - Ospedale Sant'Andrea - La Spezia - amalia.milano@asl5.liguria.it

⁵ Dipartimento di Oncologia, UOC Oncologia Medica, AOU "Paolo Giaccone" di Palermo - antonio.russo@unipa.it

ANO - TUMORI HPV-CORRELATI	
Incidenza	In Italia sono attesi nel 2018 300 nuovi casi (<1/100.000 persone/anno).
Mortalità	Dato non disponibile.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 56%.
Sopravvivenza a 10 anni	Dato non disponibile.
Fattori di rischio	HPV (soprattutto varianti 16 e 18) HIV Terapie immunosoppressive Scadenti condizioni socio-economiche Storia di altre neoplasie HPV-correlate Fumo di sigaretta
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

Il canale anale rappresenta la parte terminale del canale digestivo, compresa tra il retto e la cute del margine anale, della lunghezza di circa 3-4 cm. Per quanto riguarda le neoplasie del margine anale la WHO classifica queste ultime nel contesto delle neoplasie cutanee. Le forme squamose di tumore dell'ano (SCCA) costituiscono circa il 95% dei tumori del canale anale, e soltanto una piccola porzione di questi (circa il 10%) esordisce in fase avanzata. Il carcinoma squamoso dell'ano (SCCA), così come la sua lesione precursore, anal intra-epithelial neoplasia (AIN)³, è fortemente associata con l'infezione da *Human papilloma virus* (HPV) che rappresenta l'agente causale nell'80-85% dei pazienti (in Europa principalmente da sottotipo HPV-16 o HPV-18). Condizioni che aumentano il rischio di infezione da HPV e/o che modulano la risposta dell'ospite e la persistenza dell'infezione sembrano influenzare l'epidemiologia di questo tumore. In particolare, rapporti anali e un alto numero di partner sessuali aumentano il rischio di infezione da HPV persistente, sia nell'uomo sia nella donna, con conseguente sviluppo di neoplasia. Per quanto riguarda la positività all'HPV DNA, il tumore dell'ano è globalmente associato nell'88% circa dei casi a questa infezione (simile al carcinoma della cervice).^{1,2} Tra i sottotipi, l'HPV-16 è responsabile dell'infezione nel 73% di tutti i tumori HPV-correlati ed è la variante maggiormente riscontrata.

ta. Un'altra variante clinicamente importante è l'HPV-18, che però costituisce circa il 5% del campione. L'importanza dell'HPV sta nel suo ruolo come potenziale fattore di rischio per lo sviluppo di lesioni precancerose (AIN – anal intraepithelial neoplasia) e quindi neoplastiche (SCC – squamous cell carcinoma). Le forme di precancerosi si suddividono a loro volta in *low grade* e *high grade* (LGAIN – HGAIN). LGAIN non è considerata ad oggi una precancerosi a tutti gli effetti ed è rappresentata dai condilomi e dagli AIN 1. HGAIN è rappresentata dagli AIN 2-3 ed è considerata a tutti gli effetti una precancerosi. Entrambe le forme LGAIN e HGAIN sono associate a un'infezione da HPV nel 91,5% e nel 93,9% dei casi rispettivamente.^{3,4}

Non esistono dati in merito al tempo necessario affinché da un HGAIN si sviluppi un cancro dell'ano, sebbene molte esperienze osservazionali abbiano dimostrato il potenziale neoplastico del HGAIN. Questa lacuna rappresenta un importante limite per l'organizzazione di campagne di screening citologico anale efficaci, sebbene alcuni Centri lo prevedano per gli MSM (men who have sex with men).

È raccomandabile l'utilizzo dell'anoscopia ad alta risoluzione per approfondire le indagini citologiche risultate a rischio, sebbene non esistano linee guida in merito e quindi sia auspicabile l'arruolamento in trial clinici disegnati per rispondere a questo quesito.⁵ Altri importanti fattori di rischio includono l'infezione da HIV, la terapia immunosoppressiva nei pazienti trapiantati, l'impiego di immunosoppressori come la terapia steroidea ad alte dosi, una storia di altre neoplasie HPV-correlate, condizioni socio-economiche disagiate e il fumo di sigaretta. Il fumo può anche essere importante nella modulazione della persistenza dell'infezione da HPV con un possibile impatto sui risultati del trattamento. Da considerare anche il numero di partner sessuali, una storia di verruche anali, precedenti displasie o carcinomi del tratto genitale e da fumo.⁶

Incidenza

Si stimano circa 300 nuovi casi di carcinoma dell'ano nel 2018. Secondo i dati AIRTUM, il carcinoma dell'ano può essere considerato una neoplasia rara, dal momento che la sua incidenza risulta di circa 1/100.000 abitanti per entrambi i sessi. Tale incidenza risulta globalmente in costante aumento nelle Regioni in via di sviluppo, corrispondente a circa 27.000 nuovi casi per anno.^{1,2} Di questi, circa 4.500 casi/anno vengono registrati in Europa.

L'incidenza è maggiore nel sesso femminile (3-6 volte), ma gli uomini HIV positivi MSM rappresentano ad oggi la categoria maggiormente a rischio sia di contagio con HPV (90%) sia di neoplasia anale (incidenza 75-135 per 100.000). L'incidenza è comunque alta anche nei MSM HIV negativi (circa 35/100.000).⁷⁻⁹

Mortalità

Non sono disponibili dati di mortalità per carcinoma anale.

Sopravvivenza

La prognosi del carcinoma dell'ano è da considerarsi sostanzialmente favorevole.

Da oltre 20 anni l'aspettativa di sopravvivenza e la possibilità di preservazione sfinteriale sono migliorate con l'introduzione della chemioradioterapia esclusiva che ha sostituito il trattamento chirurgico.

Non sono stati ottenuti ulteriori miglioramenti nell'outcome negli ultimi decenni, nonostante i tentativi di introduzione di nuovi farmaci o il prolungamento della parte chemioterapica del trattamento multimodale.

La sopravvivenza media a 5 anni si attesta infatti intorno al 56%.

Negli Stati Uniti, secondo i dati forniti dal SEER, il tasso di sopravvivenza a 5 anni è del 60% per gli uomini e del 78% per le donne. In Europa, la sopravvivenza a 5 anni varia tra il 66% (Europa centrale) ed il 44% (Europa orientale). In particolare, in Italia la sopravvivenza è tra il 58% ed il 64% nel periodo compreso tra il 2005 ed il 2009.

Prevalenza

Non sono disponibili dati di prevalenza per il carcinoma anale.

Recenti studi hanno inoltre dimostrato che l'infezione da HPV si sta sempre più diffondendo anche negli uomini eterosessuali e nei non infetti da HIV. Tra gli eterosessuali, l'infezione è presente in circa il 15-20% dei casi e di questi circa 1/3 possiede una variante HPV di tipo oncogenico.¹⁰⁻¹³ Per quanto riguarda soggetti HIV negativi, la prevalenza dell'infezione tra eterosessuali e omosessuali è del 12,2% e del 47,2% circa e coinvolge maggiormente le giovani donne o gli uomini adulti.¹⁴⁻¹⁷ La maggiore presenza del virus nei maschi di età avanzata sarebbe frutto della minore capacità dell'uomo rispetto alla donna di mantenere una buona copertura immunitaria e/o del numero maggiore di partner occasionali.¹⁸

Diagnosi precoce

L'esistenza di un agente etiologico virale identificato e la possibilità di individuare lesioni preneoplastiche possono consentire lo sviluppo di programmi di screening e prevenzione.

Non esistono tuttavia al momento linee guida definite per lo screening del tumore dell'ano. Una strategia efficace potrebbe essere di eseguire esame citologico su tampone anale e anoscopia ad alta risoluzione nei pazienti ad alto rischio, anche se sarebbe raccomandato, in mancanza di dati provenienti da studi clinici, l'arruolamento dei pazienti ad alto rischio in studi specifici.¹⁹ La stratificazione del rischio delle lesioni anali viene eseguita mediante la classificazione di Bethesda del 2001 che classifica la citologia in:

- negativa
- AIN: neoplasia intraepiteliale anale
- ASCUS: cellule squamose atipiche di incerto significato
- ASC-H: cellule squamose atipiche sospette per HSIL
- LSIL: lesione intraepiteliale squamosa di basso grado
- HSIL: lesione intraepiteliale squamosa di alto grado
- SCC: carcinoma a cellule squamose

Se la ricerca del Pap-test depone per ASCUS, LSIL o HSIL, il paziente è candidato ad eseguire anoscopia ad alta risoluzione ed eventuale biopsia:²⁰

- AIN 1 (LSIL): eseguire follow-up ogni 6-12 mesi.
- AIN 2/3 (HSIL): è raccomandato fare terapia. Può essere una valida alternativa eseguire follow-up come per AIN 1 (LSIL).

In considerazione dei già descritti fattori di rischio, praticare sesso sicuro può es-

sere molto utile per ridurre la trasmissione dell'HPV. Anche la circoncisione maschile può essere una valida metodica per ridurre la trasmissione del virus.²¹⁻²³ La vaccinazione è stata studiata in alcune esperienze di fase II/III, dimostrando che la vaccinazione con il vaccino quadrivalente (tipi 6, 11, 16 e 18) è efficace nel prevenire AIN negli uomini²⁴ evitando potenzialmente fino all'80% di tumori.²³

Terapia

Il trattamento della malattia localizzata

Il trattamento del carcinoma squamoso dell'ano richiede un approccio multidisciplinare con valutazione collegiale oncologica, radioterapica e chirurgica. L'impiego della chirurgia come trattamento iniziale è stato progressivamente abbandonato a partire dagli anni '80 quando è stato dimostrato che un trattamento chemioradioterapico conduce a una regressione completa del tumore nell'80-90% dei pazienti con tassi di recidive locali del 15% circa. Attualmente la chemioradioterapia costituisce il trattamento standard per tutti i tumori in stadio II o maggiore, indipendentemente dalla sede, mentre per i tumori in I stadio l'escissione locale viene impiegata come modalità di trattamento iniziale nei tumori del margine anale (soprattutto se di dimensioni limitate, ben differenziati e con margini negativi >1 mm) e trattamenti chemioradioterapici a ridotta intensità possono essere utilizzati nei tumori del canale. Solo in alcuni casi stadio I G3 oppure in caso di stadi I in cui è controindicata la chirurgia, si può optare per un trattamento depotenziato con trattamento radioterapico esclusivo (45 Gy seguiti da un boost di 20 Gy), come si evince da due analisi retrospettive (*Cummings BJ(1), Keane TJ, O'Sullivan B. Epidermoid anal cancer: treatment by radiation alone or by radiation and 5-fluorouracil with and without mitomycin C. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 1991;21(5):1115-25 and Ortholan C(1), Ramaoli A, Peiffert D Anal canal carcinoma: early-stage tumors < or =10 mm (T1 or Tis): therapeutic options and original pattern of local failure after radiotherapy Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005 1;62(2):479-85*). Prima di selezionare quale trattamento suggerire in presenza di una neoplasia del margine o del canale anale di piccole dimensioni (T1) è utile raccomandare l'esecuzione di una FDG-PET ed una RMN rettale al fine di escludere l'invasione linfonodale.

Chemioradioterapia

L'efficacia della chemioradioterapia come trattamento radicale del carcinoma squamoso dell'ano è stata dimostrata da una serie di studi di fase II e *case-series studies*. Sei studi randomizzati hanno successivamente definito come regime ottimale uno schema di radioterapia associato a fluorouracile infusionale (1000 mg/m² nei giorni 1-4 e 29-32) e 1-2 dosi di mitomicina (10 mg/m² nei giorni 1 e 29) durante la prima e l'ultima settimana di trattamento che costituisce quindi lo standard anche se la necessità della seconda dose di mitomicina è controversa. (PMID 23578724, 18430910, 9164216, 8823332, 23150707). Il trattamento deve essere eseguito da oncologi esperti nella gestione degli effetti collaterali che possono essere severi, particolarmente per quanto concerne la tossicità midollare e sulle mucose orofaringea e gastrointestinale. I campi di trattamento includono il T e generalmente i linfonodi inguinali.^{25,26} Anche le tossicità tardive possono essere rilevanti e sono rappresentate più frequentemente da enterite e cistite post-attinica con diarrea cronica e disuria, dolore pelvico cronico, disfunzioni sessuali. Per quanto attiene alle complicanze locali (15-30% dei casi), queste includono ulcere/fistole/stenosi/necrosi anali.²⁷

Chirurgia

Le indicazioni alla chirurgia sono rappresentate principalmente da:

- persistenza della malattia dopo trattamento chemioradioterapico, confermata con biopsia a 26 settimane dalla fine del trattamento chemioradiante. Occorre infatti considerare la cinetica della risposta alla chemioradioterapia del carcinoma dell'ano caratterizzata da una lenta regressione che può richiedere fino a sei mesi per l'ottenimento di una risposta completa;
- recidiva dopo risposta completa al trattamento chemioradioterapico;
- piccole neoplasie T1 del margine anale senza coinvolgimento sfinteriale. L'intervento standard nei primi due casi è rappresentato dalla resezione addomino-perineale (APR) di salvataggio, che include l'asportazione del retto, dell'ano e del complesso sfinteriale, ma in alcuni casi sono necessari interventi più estesi fino all'exenteratio. A volte si rende necessaria l'asportazione vaginale, quando coinvolta.²⁸ APR garantisce un controllo locale nel 50-60% dei casi. Nel caso di coinvolgimento linfonodale si può considerare una resezione inguinale. Nel caso in cui si ricorra ad APR dovrebbe essere preso in considerazione un intervallo di almeno sei mesi dopo la prima rivalutazione strumentale per giudicare come efficace o non il trattamento chemioradioterapico (a 6-8 settimane dal termine del trattamento chemioradioterapico) (23578724).

La chirurgia per le neoplasie T1 rimane controversa. In particolare, la difficoltà di ottenere margini sicuramente negativi può essere considerata una delle cause più importanti di fallimento della chirurgia. Questa può essere ragionevolmente presa in esame in pazienti altamente selezionati (tumori T1 ben/moderatamente differenziati, coinvolgenti meno del 40% della circonferenza, senza invasione linfovaskolare).^{19,27,29}

Il trattamento locale di lesioni premaligne come per esempio la malattia di Bowen e le AIN può giovare di opzioni come imiquimod 5% crema, utilizzato anche per le piccole lesioni maligne anali (DT max <1 cm), soprattutto nei pazienti HIV positivi. Un'altra opzione è rappresentata dalle applicazioni locali di acido bi-tricloroacetico, con risposte positive in più del 70% dei casi, o del 5-FU topico, dalla terapia fotodinamica e dalla CO₂ laserterapia, sebbene queste ultime alternative debbano essere validate su casistiche più consistenti. Per le lesioni più grandi è possibile utilizzare l'anoscopia ad alta risoluzione per valutare bene l'area da sottoporre eventualmente ad elettroablazione. Una sola esperienza ha valutato l'efficacia di imiquimod, 5-FU topico ed elettroterapia con delle risposte pari al 24%, 17% e 39% rispettivamente in pazienti affetti da lesioni AIN.³⁰⁻³⁴

Nonostante gli studi randomizzati condotti negli ultimi 20-30 anni il regime di trattamento standard per il carcinoma dell'ano rimane quello stabilito da Norman Nigro a metà degli anni '70.

Il trattamento della malattia metastatica e prospettive future

La principale sfida per il futuro è riuscire a individualizzare il trattamento sulla base del livello di rischio. Il trattamento attuale è infatti inadeguato per una parte dei malati con tumori in stadio più avanzato, mentre espone probabilmente ad effetti collaterali non necessari una parte dei malati con tumori a basso rischio. La diffusio-

ne metastatica a distanza dei carcinomi squamosi del canale anale è una situazione rara. Il 10% circa dei pazienti affetti da carcinoma del canale anale si presenta con una malattia metastatica ab inizio e dal 10% al 20% dei pazienti che sono stati sottoposti a trattamento con intento curativo sviluppa metastasi a distanza (Sebag-Montefiore D, James R, Meadows H. *The pattern and timing of disease recurrence in squamous cancer of the anus; mature results from the NCRI ACT II trial*. *J Clin Oncol*, 2012 (abs 4029).

È importante distinguere diversi setting, in quanto non esiste un trattamento universalmente raccomandato per i pazienti con carcinoma metastatico. I pazienti che sviluppano metastasi metacrone diffuse da carcinoma squamoso dovrebbero essere trattati con cisplatino o 5 fluorouracile o inseriti all'interno di studi clinici. I pazienti con metastasi limitate e suscettibili di resezioni chirurgiche devono essere valutati nel gruppo multidisciplinare per stabilire il trattamento multimodale più efficace.

Non esiste uno standard di trattamento di seconda linea dopo una prima linea con cisplatino- 5 fluorouracile. In monoterapia, alcuni agenti attivi, evidenziati in piccole casistiche, sono il carboplatino (Evans Tr, Mansi JL *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 1993;5(1):57-8. *Response of metastatic anal carcinoma to single agent carboplatin*), la doxorubicina (Fisher WB, Herbst KD, *Metastatic cloacogenic carcinoma of the anus: sequential responses to Adriamycin and cis-dichlorodiammineplatinum(II)*. *Cancer Treat Rep*. 1978;62(1):91-7), il paclitaxel settimanale (Abbas A, Nehme E, Fakih M. *Single-agent paclitaxel in advanced anal cancer after failure of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy*. *Anticancer Res*. 2011 Dec;31(12):4637-40), l'irinotecan (Grifaichi, Padovani A, Romeo F et al. *Response of metastatic epidermoid anal cancer to single agent irinotecan: a case report*. *Tumori*. 2001;87(1):58-9).

L'inserimento di farmaci biologici negli schemi di trattamento chemioradioterapico rappresenta un'altra area di ricerca attiva anche se i risultati iniziali ottenuti con anti-EGFR (cetuximab) (Saif MW(1), Kontny E *The Role of EGFR Inhibitors in the Treatment of Metastatic Anal Canal Carcinoma: A Case Series J Oncol*. 2011;2011:125467) con o senza irinotecan in pazienti Ras wild type, sembrano indicare profili di tossicità sfavorevoli e scarsa efficacia.³⁵⁻³⁷

La terza sfida infine è rappresentata dal trattamento della malattia metastatica, condizione per fortuna estremamente rara vista la scarsa tendenza a metastatizzare di questa neoplasia, ma caratterizzata dalla scarsità di opzioni terapeutiche (FU/CDDP unico regime standard).³⁸ Particolarmente incoraggianti in questo senso sono i risultati ottenuti con terapia anti-PD-1 presentati all'ultimo ASCO.^{31,39-42} Le alterazioni del sistema immunitario costituiscono un importante fattore di rischio per la patogenesi del carcinoma dell'ano, come già riportato per quanto riguarda l'HIV.^{43,44} Tali condizioni infatti sembrerebbero predisporre non soltanto a un'infezione ma anche a una ridotta clearance dell'HPV, favorendone la capacità di trasformazione neoplastica.⁴⁵ In particolare, un'elevata espressione del ligando PD-L1 sarebbe stata riscontrata sulla superficie di cellule di carcinoma anale recidivato dopo trattamento chemioradioterapico standard. Dall'interazione tra questo ligando e il recettore (PD-1) espresso sulla superficie dei linfociti T effettori scaturirebbe l'arresto della risposta immune linfocito-mediata.⁴⁶ In una coorte di pazienti affetti da carcinoma anale (tutti gli stadi) è stata individuata una espressione di PD-1 positiva in più del 50% dei casi.⁴⁷ Queste scoperte hanno fornito lo spunto iniziale perché l'impiego degli inibitori di check-point immu-

nologici anti-PD-1 (come nivolumab o pembrolizumab) venisse testato in questo tipo di neoplasie in fase avanzata. Un recente studio di fase II ha valutato l'efficacia di nivolumab in una singola coorte di pazienti già precedentemente trattati con mediamente 2 linee di terapia, dimostrando un interessante tasso di risposta del 24% e un buon profilo di tollerabilità. Inoltre, la mediana di sopravvivenza di circa 11 mesi fa supporre che l'immunoterapia possa prolungare anche la sopravvivenza globale (stimata in alcune serie in circa 17 mesi).

Un altro studio multicorte di fase Ib è il KEYnote-028 che ha utilizzato il pembrolizumab in tumori PDL-1 positivi (*Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P afety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. Ann Oncol. 2017 May 1;28(5):1036-1041*). In particolare, tra i 24 pazienti con carcinoma squamoso del canale anale pretrattati, si sono osservate 4 risposte parziali (17%) e stabilità di malattia in 10 pazienti (42%), con un disese control rate del 58%. Pertanto, questi dati necessitano di essere confermati in studi clinici randomizzati, ancora meglio se con l'utilizzo di un marcatore predittivo di efficacia.⁴⁸ A tal proposito un grande aiuto potrebbe provenire dalle biopsie liquide, dal momento che alcuni recentissimi dati di Cabel et al. (in corso di pubblicazione) sembrerebbero per la prima volta proporre il ruolo dei livelli di HPV ctDNA nel monitoraggio della risposta antitumorale da anti-PD-1 nel carcinoma squamoso dell'ano avanzato.

Le neoplasie anali rappresentano un gruppo di patologie rare ma con incidenza in aumento, il cui management rappresenta una sfida quotidiana per l'oncologo medico e richiede un approccio integrato, coinvolgendo chirurgo, radioterapista e possibilmente uno specialista di imaging in fase sia diagnostica sia terapeutica. Inoltre, i pazienti difficilmente si recano dal medico per problemi legati a disfunzioni anorettali, portando molto spesso a un ritardo diagnostico. Per ottenere migliori risultati, è necessario valutare con metodiche di screening tutte le lesioni anorettali al fine di intercettare precocemente quelle ad alto rischio da trattare, auspicando per il futuro adeguate campagne di vaccinazione soprattutto nelle aree ad alta incidenza di AIN.

BIBLIOGRAFIA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin*. 2018.
2. Plummer M, et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health* 2016; 4 (9):609-16.
3. De Vuyst H, et al. Prevalence and type distribution of human papillomavirus in carcinoma and intraepithelial neoplasia of the vulva, vagina and anus: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2009; 124 (7):1626-36.
4. Bosch FX, et al. Comprehensive control of human papillomavirus infections and related diseases. *Vaccine*, 2013. 31 Suppl. 7:1-31.
5. Watson AJ, et al. Malignant progression of anal intra-epithelial neoplasia. *ANZ J Surg* 2006; 76 (8):715-7.
6. Franceschi S, De Vuyst H. Human papillomavirus vaccines and anal carcinoma. *Curr Opin HIV AIDS* 2009; 4 (1): 57-63.
7. D'Souza G, et al. Incidence and epidemiology of anal cancer in the multicenter AIDS cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 48 (4):491-9.
8. Patel P, et al. Incidence of types of cancer among HIV-infected persons compared with the general population in the United States, 1992-2003. *Ann Intern Med* 2008; 148 (10): 728-36.
9. Piketty C, et al. Marked increase in the incidence of invasive anal cancer among HIV-infected patients despite treatment with combination antiretroviral therapy. *AIDS* 2008; 22 (10):1203-11.
10. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee

- on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010; 17 (6):1471-4.
11. Goh V, et al. Magnetic resonance imaging assessment of squamous cell carcinoma of the anal canal before and after chemoradiation: can MRI predict for eventual clinical outcome? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78 (3): 715-21.
 12. Christensen AF, et al. Three-dimensional anal endoscopy may improve detection of recurrent anal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2006; 49 (10): 1527-32.
 13. Yhim HY, et al. The prognostic significance of tumor human papillomavirus status for patients with anal squamous cell carcinoma treated with combined chemoradiotherapy. *Int J Cancer* 2011; 129 (7):1752-60.
 14. Nyitray AG, et al. Prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus infection in men who have sex with women: a cross-national study. *J Infect Dis* 2010; 201 (10): 1498-508.
 15. Nyitray AG, et al. Age-specific prevalence of and risk factors for anal human papillomavirus (HPV) among men who have sex with women and men who have sex with men: the HPV in men (HIM) study. *J Infect Dis* 2011; 203 (1): 49-57.
 16. Hernandez BY, et al. Anal human papillomavirus infection in women and its relationship with cervical infection. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14 (11):2550-6.
 17. Goodman MT, et al. Sequential acquisition of human papillomavirus (HPV) infection of the anus and cervix: the Hawaii HPV Cohort Study. *J Infect Dis* 2010; 201 (9):1331-9.
 18. Markowitz LE, et al. Seroprevalence of human papillomavirus types 6, 11, 16, and 18 in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey 2003-2004. *J Infect Dis* 2009; 200 (7):1059-67.
 19. Scholefield JH, Castle MT, Watson NF. Malignant transformation of high-grade anal intraepithelial neoplasia. *Br J Surg* 2005; 92 (9):1133-6.
 20. Solomon D, et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA* 2002; 287 (16):2114-9.
 21. Scott-Sheldon LA, et al. Efficacy of behavioral interventions to increase condom use and reduce sexually transmitted infections: a meta-analysis, 1991 to 2010. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 58 (5):489-98.
 22. Watson RA. Human Papillomavirus: Confronting the Epidemic-A Urologist's Perspective. *Rev Urol* 2005; 7 (3): 135-44.
 23. Dillner J, et al. Four year efficacy of prophylactic human papillomavirus quadrivalent vaccine against low grade cervical, vulvar, and vaginal intraepithelial neoplasia and anogenital warts: randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 341:3493.
 24. Lampejo T, et al. Prognostic biomarkers in squamous cell carcinoma of the anus: a systematic review. *Br J Cancer* 2010; 103 (12):1858-69.
 25. James RD, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013; 14 (6):516-24.
 26. Gunderson LL, et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol* 2012; 30 (35):4344-51.
 27. Mitra S, Crane L. Diagnosis, treatment, and prevention of anal cancer. *Curr Infect Dis Rep* 2012; 14 (1) 61-6.
 28. Hainsworth A, et al. Perineal reconstruction after abdominoperineal excision using inferior gluteal artery perforator flaps. *Br J Surg* 2012; 99 (4):584-8.
 29. Wietfeldt ED, Thiele J. Malignancies of the anal margin and perianal skin. *Clin Colon Rectal Surg* 2009; 22 (2): 127-35.
 30. Pineda CE, et al. High-resolution anoscopy targeted surgical destruction of anal high-grade squamous intraepithelial lesions: a ten-year experience. *Dis Colon Rectum* 2008; 51 (6): 829-35; discussion 835-7.
 31. Eng C, et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncotarget* 2014; 5 (22): 11133-42.
 32. Gnanajothy R, et al. A combined modality therapeutic approach to metastatic anal squamous cell carcinoma with systemic chemotherapy and local therapy to sites of disease: case report and review of literature. *J Gastrointest Oncol* 2016; 7 (3):58-63.
 33. Marks DK, Goldstone SE. Electrocautery ablation of highgrade anal squamous intraepithelial lesions in HIV-negative and HIV-positive men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59 (3):259-65.
 34. Ghosn M, et al. Anal cancer treatment: current status and future perspectives. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (8):2294-302.
 35. Barmettler H, et al. Efficacy of Cetuximab in Combination with FOLFIRI in a Patient with KRAS Wild-Type Metastatic Anal Cancer. *Case Rep Oncol* 2012; 5 (2):428-33.
 36. Bamba T, et al. Pathologically complete response for unresectable stage IV rectal cancer using systemic chemotherapy with panitumumab - a case report. *Gan To Kagaku Ryoho* 2012; 39 (2):311-5.
 37. Lukan N, et al. Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: correlation of response with KRAS mutational status. *Oncology* 2009; 77 (5):293-9.
 38. Faivre C, et al. 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer. *Bull Cancer* 1999; 86 (10):861-5.
 39. Deutsch E, et al. Unexpected toxicity of cetuximab combined with conventional chemoradiotherapy in patients with locally advanced anal cancer: results of the UNI-CANCER ACCORD 16 phase II trial. *Ann Oncol* 2013; 24 (11):2834-8.
 40. Gilbert DC, et al. p16INK4A, p53, EGFR expression and KRAS mutation status in squamous cell cancers of the anus: correlation with outcomes following chemo-radiotherapy. *Radiother Oncol* 2013; 109 (1):146-51.

41. Welton ML, Varma MG. Anal cancer. In: Wolff BG, Fleshman JW, Beck DE, et al. (Eds.). The ASCRS Textbook of Colon and Rectal Surgery. New York: Springer, 2007:482-500.
42. NCI9673: A multi-institutional eTCTN phase II study of nivolumab in refractory metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (SCCA). Proc ASCO 2016.
43. Sunesen KG, et al. Immunosuppressive disorders and risk of anal squamous cell carcinoma: a nationwide cohort study in Denmark, 1978-2005. Int J Cancer 2010; 127 (3):675-84.
44. Frisch M, et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. N Engl J Med 1997; 337 (19):1350-8.
45. Morris VK, et al. Clinicopathologic Features Associated With Human Papillomavirus/p16 in Patients With Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. Oncologist 2015; 20 (11):1247-52.
46. Ishida Y, et al. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. EMBO J 1992; 11 (11):3887-95.
47. Govindarajan R, et al. Programmed Cell Death-Ligand 1 (PD-L1) Expression in Anal Cancer. Am J Clin Oncol 2016.
48. Morris VK, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2017; 18 (4):446-53.

Tumori HPV-correlati: **Cervice uterina**

Domenica Lorusso e AIRTUM Working Group

Ginecologia Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

domenica.lorusso@istitutotumori.mi.it

SERVICE UTERINA - TUMORI HPV-CORRELATI	
Incidenza	Nel 2018 sono stimati 2.400 nuovi casi (pari all' 1,3% di tutti i tumori incidenti nelle donne). Questa neoplasia è più frequente nella fascia giovanile (4% dei casi, quinta neoplasia più frequente) mentre dopo i 50 anni rappresenta complessivamente l'1% dei tumori femminili.
Mortalità	Nel 2015 sono stati 2.951 i decessi per tumore dell'utero (2.516 per altre parti dell'utero e 435 per la cervice uterina) pari al 4% dei decessi per tumore nelle donne, senza significative differenze per fasce di età.
Sopravvivenza a 5 anni	In Italia è pari al 68% e mostra lievi differenze tra Nord e Sud/Isole.
Sopravvivenza a 10 anni	In Italia è pari al 61%.
Fattori di rischio	L'infezione da HPV, sessualmente trasmessa, rappresenta la causa necessaria per sviluppare la malattia. Co-fattori immunosoppressivi (concomitante infezione Herpes simplex o HIV virus, fumo e assunzione di estroprogestinici) facilitano la persistenza dell'infezione e l'insorgenza del carcinoma.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

I tumori dell'utero per epidemiologia, fattori di rischio, istologia, storia naturale e terapia sono distinti in tumori della cervice e tumori del corpo; questi ultimi sono trattati nelle schede tumore-specifiche.

Fattori di rischio

Il carcinoma della cervice uterina è al secondo posto nel mondo, dopo la mammella, tra i tumori che colpiscono le donne. Il fattore eziologico di questa neoplasia è

rappresentato da un pool di ceppi ad alto rischio del *Papilloma virus* umano¹ a trasmissione per via sessuale. La cancerogenesi è di lunga durata e il carcinoma rappresenta la fase evolutiva finale di una serie di lesioni a rischio progressivamente più alto, che particolarmente nelle fasi iniziali possono peraltro regredire spontaneamente. I fattori di rischio riguardano fondamentalmente tutte le condizioni di trasmissione del virus e di progressione delle lesioni premaligne. Queste condizioni sono favorite da basso livello socio-economico (con scarso accesso alla prevenzione), numero di partner, giovane età di inizio dell'attività sessuale e parità. Nella popolazione del mondo occidentale una sottostima dell'incidenza deriva dal numero di donne a cui è stato asportato l'utero per patologie non tumorali.² La percentuale di donne isterectomizzate varia per età, etnia e area geografica e rappresenta una significativa quota di popolazione "impossibilitata" ad ammalarsi, che concorre alla riduzione del numero dei nuovi casi. L'istotipo squamocellulare è il più diffuso tra i carcinomi cervicali (oltre i due terzi dei casi). L'adenocarcinoma rappresenta una forma meno frequente (13% in Italia).

Incidenza

Nel 2018 sono attesi circa 10.800 nuovi casi di tumore dell'utero, di cui 2.400 a carico della cervice uterina (pari a quasi il 2% di tutti i tumori incidenti nelle donne).^{Tabella 5}

Il tumore della cervice è più frequente nella fascia giovanile (4% dei casi, quinta neoplasia più frequente) mentre dopo i 50 anni rappresenta complessivamente l'1% dei tumori femminili.^{Tabella 7} Si stima che il rischio di sviluppare un tumore della cervice uterina nell'arco della vita di una donna sia di 1 su 158.^{Tabella 4} Il trend di incidenza della cervice uterina appare in lieve riduzione (-0,4%/anno).^{Tabella 25, Figura 25} L'incidenza presenta gradienti Nord-Sud, con valori leggermente inferiori nel meridione.^{Tabelle 15-16}

Mortalità

Nel 2015 sono stati 2.951 i decessi per tumore dell'utero (2.516 per altre parti dell'utero e 435 per la cervice uterina) pari al 4% dei decessi per tumore nelle donne, senza significative differenze per fasce di età.^{Tabelle 8-9}

Il rischio di morire per un tumore dell'utero totale (non specificato se corpo o cervice) è pari a 1 su 135.^{Tabella 11} Il trend totale appare costante.^{Tabella 25, Figura 25} La mortalità non presenta gradienti Nord-Sud.^{Tabelle 17-18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni dei tumori del collo dell'utero in Italia è pari al 68%.^{Tabella 19} La probabilità di sopravvivere altri 5 anni, avendo superato il primo anno dalla diagnosi è pari a al 75% e al 93% dopo 5 anni dalla diagnosi.³

La sopravvivenza a 5 anni mostra lievi differenze tra Nord e Sud.^{Tabella 28} La sopravvivenza a 10 anni in Italia è pari al 61%.³

Prevalenza

In Italia le donne vive con diagnosi di tumore del collo dell'utero sono circa 56.000. Il tasso di prevalenza è più alto nelle Regioni del Nord.⁴

Oltre l'80% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (607/100.000).⁴

Diagnosi precoce

La diagnosi precoce rappresenta l'arma più efficace nella prevenzione del carcinoma della cervice uterina. In Italia la diffusione del Pap-test a livello spontaneo, a partire dagli anni '60 e, soprattutto, l'avvio dei programmi di screening organizzato hanno rappresentato i principali fattori di riduzione dell'incidenza e ancor più della mortalità per questa neoplasia.⁵ I programmi di screening regionali hanno invitato nel 2015 il 76% delle donne in età 25-64 anni. Considerando che il 16% del totale degli inviti era per sottoporsi al test HPV che offre una copertura di 5 anni, la copertura effettiva del Paese è ancora più alta.⁵ Il Piano Nazionale Prevenzione 2014-2018 ha dato indicazione a tutte le Regioni di introdurre il test HPV in sostituzione della citologia come test di primo livello nello screening cervicale entro il 2018. La grande maggioranza delle Regioni si sta organizzando e in un numero significativo hanno già cominciato a invitare le donne (come correttamente riportato nella frase sopra, il 16% di tutte le invitate nel 2015).

Quindi ad oggi in alcune Regioni il test HPV sta progressivamente sostituendo il Pap-test; nelle realtà dove si sta ancora utilizzando quest'ultimo, il test HPV è utilizzato come test di triage in caso di anomalie citologiche di basso grado.

La lunga fase preclinica della malattia e la possibilità di asportare le lesioni precancerose che ne caratterizzano la progressione costituiscono i punti di forza di questo programma di prevenzione secondaria che raggiunge un rapporto costo/beneficio estremamente favorevole. Il carcinoma della cervice uterina riconosce nella displasia severa (H-SIL) la sua lesione preneoplastica. Più del 90% dei casi asintomatici di H-SIL può essere accertato in fase preclinica con l'esame citologico del Pap-test ottenuto direttamente dalla cervice. La presenza di un Pap-test alterato richiede un'ulteriore valutazione sulla base della diagnosi descrittiva del Pap-test e dei fattori di rischio della paziente. Le lesioni cervicali sospette devono essere sempre biopsiate. Se non c'è una lesione chiaramente invasiva, può essere utilizzata la colposcopia per identificare le aree che richiedono una biopsia e per localizzare la lesione. La biopsia guidata dalla colposcopia, di solito, fornisce un'evidenza clinica sufficiente per una diagnosi accurata. Se la valutazione colposcopica non è soddisfacente o è inconcludente, è necessaria una biopsia con conizzazione della cervice, eseguita mediante escissione con ansa (loop electrical excision procedure, LEEP), con il laser o con il bisturi a lama fredda. Queste procedure consentono inoltre l'eradicazione della quasi totalità delle lesioni preinvasive e di una discreta quota di carcinomi in fase iniziale. L'antigene SCC (squamous cell carcinoma) è l'unico marcatore utilizzato non per la diagnosi ma per il controllo dell'evoluzione clinica di malattia.⁶

Terapia

In generale, gli stadi precoci di malattia possono essere trattati con la sola chirurgia mentre quelli localmente avanzati necessitano di un approccio integrato di radioterapia o di chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia. In particolare nei carcinomi microinvasivi, per lo stadio IA1 l'opzione di scelta è l'isterectomia semplice. In caso di desiderio di conservazione della fertilità, la sola conizzazione può essere una valida alternativa.⁷ La terapia dello stadio IA2 e dello stadio IA1 in presenza di coinvolgimento degli spazi linfovaskolari, visto il rischio di coinvolgimento linfonodale, è rappresentata dall'isterectomia con linfadenectomia pelvica ed eventualmente

paraortica. L'opzione conservativa per le pazienti desiderose di prole prevede, in questo caso, un'ampia conizzazione con la linfadenectomia.⁸ In caso di malattia più avanzata (stadio IB1, IIA), si possono considerare sia l'opzione chirurgica sia la radioterapia. La scelta viene quindi condizionata dalle caratteristiche della paziente. I vantaggi della chirurgia includono un tempo di trattamento relativamente breve, la possibilità di una valutazione patologica della malattia volta a una migliore identificazione dei fattori prognostici, la conservazione delle ovaie nelle donne giovani e l'assenza degli effetti collaterali, anche a lungo termine, della radioterapia, come la stenosi vaginale, cistiti ed enteriti postattiniche. Dati recenti, in pazienti fortemente motivate alla preservazione della fertilità, in stadio IB1 con volume di malattia <2 cm, consentono strategie chirurgiche conservative (ampia conizzazione) a condizione che una stadiazione chirurgica adeguata del retroperitoneo (linfadenectomia) documenti l'assenza di positività linfonodale. Negli stadi localmente avanzati (stadi IB2, IIA con dimensione del tumore >4 cm, III e IVA), il trattamento raccomandato è la radiochemioterapia concomitante con l'utilizzo di regimi a base di platino come radio sensibilizzante, seguita da brachiterapia.⁹ La chemioterapia neoadiuvante seguita da isterectomia radicale e linfadenectomia pelvica e paraortica rappresenta un approccio possibile con risposte sovrapponibili alla radioterapia, sebbene una radioterapia adiuvante dopo chirurgia risulti un trattamento necessario in una percentuale di pazienti variabile dal 30 al 50%.

Uno studio randomizzato recentemente pubblicato che ha confrontato radio chemioterapia concomitante vs chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia radicale nei carcinomi localmente avanzati della cervice uterina riporta una sopravvivenza libera da progressione più elevata nelle pazienti sottoposte a radioterapia senza nessuna differenza in termini di sopravvivenza globale tra i due bracci di trattamento a fronte di tossicità genito-urinarie impattanti e persistenti fino a due anni dalla conclusione del trattamento radioterapico nel braccio standard. Visti i molteplici bias dello studio (precoce chiusura con sample size finale non raggiunto, primary end point non adeguato, dosi e tipologia di farmaci nel braccio sperimentale ritenuti non standard) la comunità scientifica internazionale aspetterà i risultati di uno studio randomizzato dell'EORTC con disegno simile e analogo obiettivo che saranno pubblicati entro il 2019 prima di decretare come definitivo l'abbandono della chemioterapia neoadiuvante nel trattamento del carcinoma localmente avanzato della cervice uterina.¹⁰

Uno studio randomizzato recentemente pubblicato riporta un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione e della sopravvivenza globale in pazienti con carcinoma della cervice uterina localmente avanzato sottoposte a radiochemioterapia concomitante, seguita da chemioterapia sistemica, verso un gruppo di controllo sottoposto alla sola radiochemioterapia concomitante. Lo studio randomizzato confirmatorio AUTOBACK si è concluso, ma i risultati non sono ancora disponibili. Nella malattia metastatica (stadio IVB), l'approccio terapeutico è di sola palliazione e prevede l'utilizzo di platino associato a taxani o a inibitori della topoisomerasi. L'eviscerazione è il trattamento di scelta in caso di recidiva o persistenza di malattia pelvica centrale dopo la radiochemioterapia convenzionale (National Comprehensive Cancer Network, 2009).

Uno studio recentemente pubblicato ha dimostrato come l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con carboplatino-paclitaxel aumenti di circa 3 mesi la sopravvivenza libera da progressione (5,9 vs 8,2 mesi; HR 0,67) e di circa 4 mesi la sopravvivenza

globale (13,3 vs 17 mesi; HR 0,71) rispetto alla sola chemioterapia.¹¹ Il trattamento con il farmaco antiangiogenetico si accompagna a un aumento di rischio di ipertensione arteriosa (25%), fistole (6%) ed eventi tromboembolici (8%) che vanno controbilanciati con l'efficacia e i costi del trattamento. Sulla base di questo studio, il bevacizumab ha ricevuto l'indicazione in combinazione alla chemioterapia con cisplatino e paclitaxel per il trattamento della malattia avanzata e recidivante.

Nuove opportunità di cura sembrano arrivare dall'immunoterapia, considerata un'opzione interessante in un tumore legato a un'infezione e come tale con un elevato infiltrato infiammatorio e che esprime in più del 90% dei casi il PD-L1.

In uno studio di fase II su 24 pazienti affette da carcinoma della cervice recidivato e/o metastatico, pretrattate con mediamente due precedenti linee di chemioterapia, radioterapia e un 42% di loro anche con bevacizumab, pembrolizumab alla dose di 10 mg/kg ogni 2 settimane, ha registrato un tasso di risposte obiettive del 17%, una overall survival mediana di 9 mesi e un beneficio clinico in termini di stabilità di malattia che rendeva il 21% delle pazienti libero da progressione a 6 mesi.¹²

All'ultimo congresso ASCO Hollebecque et al hanno riportato i risultati di uno studio di fase 2 con nivolumab in 24 pazienti con carcinomi HPV correlati (vulva, vagina e cervice uterina): un tasso di risposte del 20% e un controllo di malattia nel 71% delle pazienti sono stati descritti. Particolarmente interessante il dato che tutte le risposte si sono registrate nelle 19 pazienti affette da carcinoma della cervice (RR 26,3%) e che erano indipendenti dall'espressione di PDL1¹³.

BIBLIOGRAFIA

1. International Agency for Research on Cancer. IARC Monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans: Human Papillomaviruses. IARC, Lyon 1995 (updated 1997). <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol64/volume64.pdf>
2. Redburn JC, Murphy MFG. Hysterectomy prevalence and adjusted cervical and uterine cancer rates in England and Wales. *Brit J Obstet Gynaecol* 2001; 108:388-95.
3. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia - Rapporto 2016. Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2017; 41 (2): Suppl. 1.
4. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, Report 2014. Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, Report 2014. Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
5. Osservatorio nazionale Screening. <http://www.osservatorionazionalecreening.it/content/i-numeri-degli-screening>
6. Jeong BK, Choi DH, Huh SJ, et al. The role of squamous cell carcinoma antigen as a prognostic and predictive factor in carcinoma of uterine cervix. *Radiat Oncol J* 2011; 29:191-8.
7. Burghardt E, Holzer E. Diagnosis and treatment of micro-invasive carcinoma of the cervix uteri. *Obstet Gynecol* 1977; 49:641-53.
8. Shepherd JH, Crawford RAF, Oram DH. Radical trachelectomy: a way to preserve fertility in the treatment of early cervical cancer? *Br J Obstet Gynaecol* 1998; 105:912-6.
9. Song S, Rudra S, Hasselle MD, et al. The effect of treatment time in locally advanced cervical cancer in the era of concurrent chemoradiotherapy. *Cancer* 2013; 119 (2):325-31.
10. Gupta S, Maheshwari A, Parab P, et al. Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Radical Surgery Versus Concomitant Chemotherapy and Radiotherapy in Patients With Stage IB2, IIA, or IIB Squamous Cervical Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 12;JCO2017759985.
11. Tewary K, Sill M, Long IIIH, et al. Improved survival with bevacizumab in advanced cervical cancer. *NEJM* 2014; 370 (8):734-43.
12. Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil BH, et al. Pembrolizumab in patients with advanced cervical squamous cell Cancer: Preliminary results from the phase Ib KEYNOTE-028 study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl., Abstr 5515).
13. Antoine Hollebecque, Tim Meyer, Kathleen N. Moore et al. An open-label, multicohort, phase I/II study of nivolumab in patients with virus-associated tumors (CheckMate 358): Efficacy and safety in recurrent or metastatic (R/M) cervical, vaginal, and vulvar cancers. *JCO* 2017 abstr 5504

Tumori HPV-correlati: Orofaringe

Marco Merlano e AIRTUM Working Group

Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle di Cuneo, Ospedale di insegnamento

merlano.m@ospedale.cuneo.it

OROFARINGE - TUMORI HPV-CORRELATI

Incidenza	In Italia sono attesi nel 2018 1.900 nuovi casi, di cui circa 1.500 tra gli uomini.
Mortalità	Dato non disponibile.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 39%.
Sopravvivenza a 10 anni	Dato non disponibile.
Fattori di rischio	
Diagnosi	Leggere il paragrafo sottostante.
Trattamento	Leggere il paragrafo sottostante.

Incidenza

Si stimano circa 1.900 nuovi casi di tumori dell'orofaringe nel 2017, di cui 1.500 tra gli uomini.

Mortalità

Non sono disponibili dati di mortalità per i tumori dell'orofaringe.

Sopravvivenza

La sopravvivenza media a 5 anni si attesta intorno al 39%.

Prevalenza

In Italia gli individui con diagnosi di tumore dell'orofaringe sono circa 6.500. Il tasso di prevalenza è più alto nelle regioni del Nord. Circa il 50% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (63/100.000).

La presenza del virus HPV, in particolare le forme 16 e 18, è stata dimostrata nei tumori di testa e collo a partire dagli anni '80, ma solo il tumore orofaringeo HPV-correlato è un'entità nosologica con caratteristiche cliniche e prognostiche proprie.

Si differenzia nettamente dalla forma non HPV, che riconosce gli stessi fattori di rischio dei tumori della testa e del collo (vedi). Il paziente tipico è infatti di età media più giovane, spesso sotto i 50 anni, di classe socio-economica più elevata, non fumatore né bevitore. Si ritiene che un fattore di rischio maggiore sia rappresentato dal sesso orale.

Frequentemente la neoplasia è caratterizzata da una lesione primitivamente piccola, ma associata ad importante interessamento linfonodale. Non raramente i linfonodi coinvolti hanno aspetto cistico.

Le metodiche di stadiazione sono analoghe a quelle utilizzate per gli altri tumori di testa e collo. La diagnosi definitiva viene fatta mediante l'identificazione di proteine

virali nella biopsia (E1, E6, E7) o, come surrogato largamente utilizzato, con la determinazione immunoistochimica di P16.¹

Il trattamento è fino ad oggi identico a quanto previsto per i tumori di testa e collo non HPV-correlati (vedi), ma sono in corso studi per valutare la possibilità di usare trattamenti meno aggressivi.² Infatti la prognosi dei pazienti con tumore orofaringeo HPV positivo è nettamente migliore di quella dei tumori equivalenti virus negativi. Ad esempio, la sopravvivenza a 5 anni riportata in uno studio inglese³ è doppia nei pazienti con tumore orofaringeo HPV positivo (circa 80%) in confronto ai pazienti HPV negativi (circa 40%). Inoltre, la stessa esperienza conferma che l'eziologia virale della neoplasia è il fattore prognostico (e predittivo) in assoluto più importante, superando per peso la classificazione TNM e quella in stadi. Per questo motivo è in preparazione una classificazione clinica specifica per i tumori orofaringei HPV positivi.

BIBLIOGRAFIA

1. Vivenza D, Lo Nigro C, Denaro N, et al. E1 detection as prognosticator in human papillomavirus-positive head and neck cancers. *Int J Biol Markers* 2016; 31 (2):0. doi:10.5301/ijbm.5000193. Epub 2016 Mar 22.
2. Laskar SG, Swain M. HPV positive oropharyngeal cancer and treatment deintensification: how pertinent is it? *J Cancer Res Ther* 2015; 11:6-9.
3. Oguejiofor KK, Hall JS, Douglas C, et al. The prognostic significance of the biomarker p16 oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Clin Oncol* 2013; 25:630-8.

Tumori HPV-correlati: **Pene**

Francesco Pantano¹, Michele Iuliani², Giulia Ribelli³, Sonia Simonetti⁴, Giuseppe Tonini⁵
e AIRTUM Working Group

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

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

³ UOC Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma - g.ribelli@unicampus.it

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

⁵ UOC Oncologia Medica ed Oncologia Traslazionale, Università Campus Bio-Medico di Roma - g.tonini@unicampus.it

PENE - TUMORI HPV-CORRELATI	
Incidenza	In Italia sono attesi 500 nuovi casi nel 2018.
Mortalità	Dato non disponibile.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 74%.
Sopravvivenza a 10 anni	Dato non disponibile.
Fattori di rischio	Il Papilloma virus umano (HPV) è un fattore di rischio, anche se la sola infezione non è probabilmente sufficiente a causare il tumore in un uomo sano e immunocompetente. Altri possibili fattori di rischio sono il fumo di sigaretta, l'infezione da altri agenti microbici e l'immunosoppressione.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

Gli uomini non circoncisi nell'infanzia presentano un rischio maggiore per il cancro del pene e almeno uno studio suggerisce che questo rischio sia mediato dalla presenza di fimosi. Il DNA del *Papilloma virus* umano (HPV) può essere identificato nel 30-50% di tutti i carcinomi del pene.¹⁻⁴ Una revisione sistematica della letteratura su 1.466 uomini con tumore al pene, ha mostrato che il 47% dei casi era associato a HPV, in particolare ai ceppi più comuni HPV-16 e HPV-18 (rispettivamente 60 e 13%).² Esiste inoltre un'associazione ancora più forte fra positività ad HPV e lesioni squamose intraepiteliali ad alto grado.⁴ L'incidenza del cancro del pene è inoltre circa 4-8 volte superiore negli uomini con infezione da HIV rispetto ai soggetti sani, anche se la correlazione non è stata tutt'ora chiarita. Infatti l'infezione da HIV potrebbe essere direttamente responsabile dell'aumentata incidenza della neoplasia o, indirettamente, esponendo i pazienti a maggior rischio di infezione da HPV. L'esposizione al tabacco rappresenta un altro fattore di rischio di sviluppo del tumore del pene in maniera dose-dipendente.⁵⁻⁷ L'associazione tra il fumo e il cancro del pene è indipendente da fattori confondenti noti (come la storia sessuale).⁵ Si ipotizza che il fumo di sigaretta possa aumentare la probabilità del cancro del pene inibendo la funzione delle cellule di Langerhans presentanti l'antigene, con un conseguente effetto dannoso sulla sorveglianza del sistema immunitario.⁷

Incidenza

Si stimano circa 500 nuovi casi di carcinoma del pene nel 2018.

Mortalità

Non sono disponibili dati di mortalità per il carcinoma del pene.

Sopravvivenza

La prognosi del carcinoma del pene è da considerarsi sostanzialmente favorevole. La sopravvivenza media a 5 anni si attesta infatti intorno al 74%.

Prevalenza

In Italia gli uomini vivi con diagnosi di tumore del pene sono circa 5.000. Il tasso di prevalenza è simile nelle varie aree geografiche.

Oltre il 60% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (78/100.000).

Diagnosi

La diagnosi di carcinoma del pene dovrebbe essere sospettata negli uomini che presentano una massa o un'ulcera del pene, in particolare in quelli che non sono stati circoncisi. La diagnosi richiede sempre conferma tramite biopsia. La valutazione iniziale di una massa o di un'ulcera del pene dipende dal fatto che la presentazione clinica suggerisca una maggiore probabilità di infezione o malignità.

Se un'infezione sembra essere più probabile (ad esempio, eritema, gonfiore), può essere indicato un ciclo di 4-5 settimane di antifungini o antibiotici. L'uso di steroidi è riservato a pazienti con diagnosi confermata da biopsia di una lesione infiammatoria

(ossia *lichen sclerosus*). Le lesioni che non si risolvono dopo sei settimane o che progrediscono durante terapia antibiotica o antifungina in qualsiasi momento dovrebbero essere biopsiate.

Per gli uomini che presentano una lesione del pene sospetta per malignità o con linfadenopatie associate, si dovrebbe procedere con una biopsia immediata della lesione. Se questa è positiva, è indicata la valutazione dei linfonodi regionali.

La presenza di altri segni fisici (ad esempio, noduli cutanei e/o subcutanei) o sintomi (cachessia, confusione, tosse o dolore osseo) può indicare la presenza di lesioni metastatiche distanti o anomalie metaboliche come l'ipercalcemia. Tali pazienti necessitano di una valutazione completa tramite esami di laboratorio e di imaging oltre alla biopsia.

Terapia

Una resezione completa con margini negativi rimane l'unico potenziale trattamento curativo per i pazienti con patologia resecabile. Il trattamento varia a seconda che la lesione sia associata ad un basso o elevato rischio di recidiva.

Gli uomini con un **basso rischio di recidiva** sono candidati a trattamenti miranti alla preservazione dell'organo come l'escissione limitata, il cui obiettivo è quello di preservare la maggior parte dell'anatomia del pene. Ad oggi, sono disponibili pochi dati sui risultati a lungo termine per confrontare l'efficacia dell'escissione limitata rispetto all'amputazione del pene.⁸⁻¹⁰ Uno studio recente condotto nel Regno Unito ha analizzato i risultati di 179 pazienti trattati nel corso di un periodo di otto anni con procedure chirurgiche conservative,¹¹ dove la distanza media tra il tumore e il margine di resezione era di circa 5 mm. Ad un follow-up mediano di 39 mesi (range 4-107), il tasso di recidiva locale è stato del 9%. I fattori predittivi di recidiva locale erano il grado tumorale e la presenza di invasione linfovaskolare.

Ulteriori strategie di conservazione dell'organo includono:

Terapia topica. Sia il fluorouracile (crema di 5% FU applicata a giorni alterni per quattro o sei settimane) sia la crema a base di imiquimod (5% di crema applicata cinque giorni alla settimana per quattro o sei settimane) vengono utilizzati per trattare il carcinoma *in situ*. Tuttavia, i dati sui risultati a lungo termine con il trattamento topico sono limitati a causa delle piccole dimensioni degli studi.^{12,13}

Ablazione laser. L'ablazione laser utilizza una sorgente di energia laser per penetrare nel letto tumorale. Le fonti di energia comunemente utilizzate includono anidride carbonica (CO₂), argon, Nd:YAG e potassio titanile fosfato.¹⁴ L'ablazione laser è associata a un elevato tasso di ripresa dell'attività sessuale,¹⁵ ma appare più efficace nei pazienti con carcinoma *in situ*.

Chirurgia micrografica di Mohs. La chirurgia micrografica di Mohs (MMS) comporta l'escissione stratificata della lesione tumorale. Viene eseguita in più sessioni e fornisce una maggiore precisione mentre massimizza la conservazione dell'organo. Può trovare indicazione per lesioni *in situ* e T1.

Radioterapia. Può trovare indicazione per lesioni da *in situ* a T1 o per lesioni più grandi negli uomini che non sono candidati alla chirurgia. La RT può essere somministrata sia tramite fascio esterno che con tecniche di brachiterapia interstiziale. Tut-

tavia, una revisione sistematica della letteratura del 2009 ha dimostrato che il tasso di controllo del tumore utilizzando il fascio esterno di RT sembrava essere inferiore alla brachiterapia interstiziale.¹⁶

La scelta tra queste opzioni dipende dalla competenza locale disponibile e dalla preferenza del paziente.

Negli uomini con un **elevato rischio di recidiva** il trattamento deve essere l'amputazione del pene. La necessità di un intervento chirurgico demolitivo si basa sulle caratteristiche del tumore primario (grading, invasione linfovaskolare) e sulla presenza o assenza di linfonodi inguinali palpabili. Sono considerati ad elevato rischio di recidiva i pazienti con tumori da T2 a T4 o da grado 3 (di qualsiasi T). Questi pazienti non sono generalmente candidati a un intervento conservativo e mostrano tassi di recidiva dopo penectomia che variano dal 3 al 33%.

Questi pazienti dovrebbero ricevere anche una dissezione terapeutica dei linfonodi inguinali che rappresenta il mezzo più affidabile per stabilire la presenza o assenza di metastasi nodali e contemporaneamente per trattare la malattia eventualmente presente.^{17,18} Per gli uomini con positività linfonodale, il controllo della malattia a lungo termine può essere raggiunto nel 90% dei casi utilizzando questo approccio.¹⁹⁻²¹

Gli uomini che presentano un tumore primario non resecabile, un'adenopatia inguinale *bulky* o un coinvolgimento bilaterale dei linfonodi inguinali non sono generalmente candidati al trattamento chirurgico al momento della diagnosi, anche se tecnicamente fattibile. In questo setting è consigliabile un approccio chemioterapico neoadiuvante²²⁻²⁵ con 4 cicli di TIP, che è considerato il regime standard di trattamento. Il regime TIP prevede la somministrazione di paclitaxel (T, 175 mg/m² somministrato in tre ore il giorno 1), ifosfamide (I, 1200 mg/m² nei giorni 1 a 3) e cisplatino (P, 25 mg/m² nei giorni 1 a 3) ogni tre o quattro settimane.^{22,23} Questa raccomandazione si basa su uno studio di fase II condotto in uomini con un tumore del pene avanzato trattati con TIP. Questo studio ha evidenziato una risposta obiettiva in 39 dei 60 pazienti valutabili (65%), con 10 pazienti che hanno ottenuto lo status pN0 dopo la resezione chirurgica.²³ Il tasso di sopravvivenza a 5 anni tra i pazienti che hanno ottenuto una risposta obiettiva è stato del 50% rispetto all'8% dei pazienti con malattia progressiva durante la chemioterapia.²³

Per i pazienti che presentano o che sviluppano **malattia disseminata**, il trattamento dovrebbe essere deciso sulla base dello stato e dei sintomi del paziente.²⁶ Per gli uomini con un buon Performance Status (Karnofsky >80) si dovrebbe prendere in considerazione un trattamento chemioterapico. Per tutti gli altri è preferibile la *best supportive care*. Il trattamento chemioterapico è associato a un tasso di risposta complessivo fino al 30-38%.^{25,27-29} Una revisione sistematica della letteratura del 2010 ha concluso che i regimi contenenti cisplatino risultano essere più attivi.³⁰ Sebbene la bleomicina abbia un livello di attività simile, il suo utilizzo è stato associato a un'elevata incidenza di tossicità polmonare.²⁷ Sono stati identificati regimi di combinazione attiva nel carcinoma del pene, ma non ci sono studi clinici per stabilire il regime terapeutico migliore. La scelta dovrebbe essere basata sulla preferenza del paziente e del clinico dopo una considerazione individuale delle tossicità potenziali. I regimi attivi includono:

- paclitaxel, ifosfamide, cisplatino (TIP);

- cisplatino (100 mg/m² IV al primo giorno) e fluorouracile (1000 mg/m²/giorno IV nei giorni 1 a 5) ogni tre-quattro settimane;³¹
- cisplatino (80 mg/m² al giorno 1) più irinotecan (60 mg/m² nei giorni 1, 8 e 15) – cicli ogni 4 settimane.²⁸

Altri farmaci potenzialmente attivi sono il panitumumab e il cetuximab.^{32,33} Anche gli inibitori tirosin-chinasici (sunitinib, sorafenib) hanno dimostrato una qualche attività in questo setting.³⁴

Per i pazienti che progrediscono dopo la chemioterapia iniziale, la prognosi è infausta con una sopravvivenza mediana inferiore a sei mesi³⁵ e pertanto, quando possibile, si dovrebbe offrire a questi pazienti la possibilità di partecipazione a studi clinici.

BIBLIOGRAFIA

1. Bezerra AL, Lopes A, Santiago GH, et al. Human papillomavirus as a prognostic factor in carcinoma of the penis: analysis of 82 patients treated with amputation and bilateral lymphadenectomy. *Cancer* 2001; 91:2315.
2. Lont AP, Kroon BK, Horenblas S, et al. Presence of high-risk human papillomavirus DNA in penile carcinoma predicts favorable outcome in survival. *Int J Cancer* 2006; 119:1078.
3. Miralles-Guri C, Bruni L, Cubilla AL, et al. Human papillomavirus prevalence and type distribution in penile carcinoma. *J Clin Pathol* 2009; 62:870.
4. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Human papillomavirus-associated cancers - United States, 2004-2008. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61:258.
5. Dillner J, von Krogh G, Horenblas S, Meijer CJ. Etiology of squamous cell carcinoma of the penis. *Scand J Urol Nephrol* 2000; Suppl.189.
6. Harish K, Ravi R. The role of tobacco in penile carcinoma. *Br J Urol* 1995; 75:375.
7. Holly EA, Palefsky JM. Factors related to risk of penile cancer: new evidence from a study in the Pacific Northwest. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:2.
8. Minhas S, Kayes O, Hegarty P, et al. What surgical resection margins are required to achieve oncological control in men with primary penile cancer? *BJU Int* 2005; 96:1040.
9. Pietrzak P, Corbishley C, Watkin N. Organ-sparing surgery for invasive penile cancer: early follow-up data. *BJU Int* 2004; 94:1253.
10. Brown G, Khadra A, Abdelraheem A, et al. Predictors of penile cancer recurrence following conservative surgical resection (Abstract 995). *Eur Urol* 2009; 8(Suppl.):369.
11. Philippou P, Shabbir M, Malone P, et al. Conservative surgery for squamous cell carcinoma of the penis: resection margins and long-term oncological control. *J Urol* 2012; 188:803.
12. Minhas S, Manseck A, Watya S, Hegarty PK. Penile Cancer-prevention and premalignant conditions. *Urology* 2010; 76:S24.
13. Alnajjar HM, Lam W, Bolgeri M, et al. Treatment of carcinoma in situ of the glans penis with topical chemotherapy agents. *Eur Urol* 2012; 62:923.
14. Pettaway CA, Davis JW. Contemporary Management of Penile Carcinoma. Part I: Overview of Epidemiology, Diagnosis, Staging and Management of the Primary Tumor. *AUA Update Series* 2012; 15:149.
15. Windahl T, Skeppner E, Andersson SO, Fugl-Meyer KS. Sexual function and satisfaction in men after laser treatment for penile carcinoma. *J Urol* 2004; 172:648.
16. Crook J, Ma C, Grimard L. Radiation therapy in the management of the primary penile tumor: an update. *World J Urol* 2009; 27:189.
17. McDougal WS. Carcinoma of the penis: improved survival by early regional lymphadenectomy based on the histological grade and depth of invasion of the primary lesion. *J Urol* 1995; 154:1364.
18. Heyns CF, van Vollenhoven P, Steenkamp JW, et al. Carcinoma of the penis-appraisal of a modified tumour-staging system. *Br J Urol* 1997; 80:307.
19. Coblentz TR, Theodorescu D. Morbidity of modified prophylactic inguinal lymphadenectomy for squamous cell carcinoma of the penis. *J Urol* 2002; 168:1386.
20. McDougal WS, Kirchner FK Jr, Edwards RH, Killian LT. Treatment of carcinoma of the penis: the case for primary lymphadenectomy. *J Urol* 1986; 136:38.
21. Kroon BK, Horenblas S, Lont AP, et al. Patients with penile carcinoma benefit from immediate resection of clinically occult lymph node metastases. *J Urol* 2005; 173:816.
22. Pagliaro LC, Williams DL, Daliani D, et al. Neoadjuvant paclitaxel, ifosfamide, and cisplatin chemotherapy for metastatic penile cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2010; 28:3851.
23. Dickstein RJ, Munsell MF, Pagliaro LC, Pettaway CA. Prognostic factors influencing survival from regionally advanced squamous cell carcinoma of the penis after preoperative chemotherapy. *BJU Int* 2016; 117:118.
24. Djajadiningrat RS, Bergman AM, van Werkhoven E, et al. Neoadjuvant taxane-based combination chemotherapy

- in patients with advanced penile cancer. Clin Genitourin Cancer 2015; 13:44.
25. Nicholson S, Hall E, Harland SJ, et al. Phase II trial of docetaxel, cisplatin and 5FU chemotherapy in locally advanced and metastatic penis cancer [CRUK/09/001]. Br J Cancer 2013; 109:2554.
 26. Connell CF, Berger NA. Management of advanced squamous cell carcinoma of the penis. Urol Clin North Am 1994; 21:745.
 27. Haas GP, Blumenstein BA, Gagliano RG, et al. Cisplatin, methotrexate and bleomycin for the treatment of carcinoma of the penis: a Southwest Oncology Group study. J Urol 1999; 161:1823.
 28. Theodore C, Skoneczna I, Bodrogi I, et al. A phase II multicentre study of irinotecan (CPT 11) in combination with cisplatin (CDDP) in metastatic or locally advanced penile carcinoma (EORTC PROTOCOL 30992). Ann Oncol 2008; 19:1304.
 29. Di Lorenzo G, Federico P, Buonerba C, et al. Paclitaxel in pretreated metastatic penile cancer: final results of a phase 2 study. Eur Urol 2011; 60:1280.
 30. Pettaway CA, Pagliaro L, Theodore C, Haas G. Treatment of visceral, unresectable, or bulky/unresectable regional metastases of penile cancer. Urology 2010; 76:S58.
 31. Shammash FV, Ous S, Fossa SD. Cisplatin and 5-fluorouracil in advanced cancer of the penis. J Urol 1992; 147:630.
 32. Necchi A, Nicolai N, Colecchia M, et al. Proof of activity of anti-epidermal growth factor receptor-targeted therapy for relapsed squamous cell carcinoma of the penis. J Clin Oncol 2011; 29:e650.
 33. Carthon BC, Ng CS, Pettaway CA, Pagliaro LC. Epidermal growth factor receptor-targeted therapy in locally advanced or metastatic squamous cell carcinoma of the penis. BJU Int 2014; 113:871.
 34. Zhu Y, Li H, Yao XD, et al. Feasibility and activity of sorafenib and sunitinib in advanced penile cancer: a preliminary report. Urol Int 2010; 85:334.
 35. Wang J, Pettaway CA, Pagliaro LC. Treatment for metastatic penile cancer after first-line chemotherapy failure: analysis of response and survival outcomes. Urology 2015; 85:1104.

Tumori HPV-correlati: **Vagina**

Francesco Raspagliesi¹, Giorgio Bogani², Umberto Leone Roberti Maggiore³, e AIRTUM Working Group

¹ Unità di Oncologia Ginecologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

francesco.raspagliesi@istitutotumori.mi.it

² Unità di Oncologia Ginecologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano - giorgio.bogani@istitutotumori.mi.it

³ Unità di Oncologia Ginecologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano - umberto.leone@istitutotumori.mi.it

VAGINA - TUMORI HPV-CORRELATI	
Incidenza	In Italia sono attesi 200 nuovi casi nel 2018.
Mortalità	Dato non disponibile.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 39%.
Sopravvivenza a 10 anni	Dato non disponibile.
Fattori di rischio	HPV, HIV, età, numero di partner sessuali, età del primo rapporto, fumo di sigaretta, uso di alcolici, dietilstilbestrolo, adenosi vaginale.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare
Trattamento	<i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it

Fattori di rischio

La maggior parte dei tumori della vagina è mediata dalla presenza di infezione da HPV, come nel carcinoma della cervice uterina.¹ Uno studio caso-controllo che ha incluso 156 donne con carcinoma *in situ* o invasivo della vagina ha mostrato la presenza di anticorpi anti-HPV sottotipi 16 e 18 in oltre la metà delle pazienti.² Pertanto, i tipici

fattori di rischio del carcinoma vaginale sono simili a quelli del carcinoma della portio: alto numero di partner sessuali, precoce età al primo rapporto, fumo di sigaretta.^{2,3} Altri fattori di rischio associati all'insorgenza di cancro della vagina sono rappresentati da: età avanzata, consumo di alcolici, HIV. Inoltre, esposizione in utero a dietilstilbestrolo (DES) e adenosi vaginale correlano con un'aumentata incidenza del tumore vaginale.⁴⁻⁶

Il DES è un farmaco ormonale che veniva comunemente prescritto tra il 1940 e il 1970 per la prevenzione del parto pre-termine. È stato osservato come tra le figlie di pazienti che avevano assunto durante la gravidanza DES vi fosse un'insorgenza di adenocarcinoma a cellule chiare della vagina (o meno frequentemente della cervice) molto superiore rispetto all'incidenza attesa. Il rischio era maggiore nel caso in cui il farmaco fosse assunto entro le 16 settimane di gravidanza. L'età media di comparsa del tumore era pari a 19 anni. Inoltre, le figlie di pazienti che avevano assunto DES durante la gravidanza sono anche a maggior rischio di sviluppare displasie cervicali (CIN) e vaginali (VAIN) di alto grado. Nel 1971 l'uso del DES in gravidanza fu vietato dalla Food and Drug Administration (FDA).⁶

Normalmente, la vagina è ricoperta da cellule piatte chiamate squamose. In circa il 40% delle donne che abbiano già avuto il menarca, la vagina può presentare una o più aree, dette di adenosi, caratterizzate dalla presenza di cellule di rivestimento ghiandolare invece che squamose. Tali cellule sono simili a quelle che si trovano a livello delle ghiandole della portio, dell'endometrio e delle salpingi. La presenza di adenosi è stata correlata all'insorgenza di adenocarcinoma a cellule chiare della vagina. La totalità delle pazienti nate da madri che avessero assunto DES durante la gravidanza presenta adenosi vaginale.⁷

Incidenza

Una diagnosi di carcinoma *in situ* o invasivo della vagina (più comunemente di tipo squamoso) viene posta in circa 1 donna ogni 100.000.^{8,9} L'età media alla diagnosi in caso di un carcinoma squamoso è di circa 60 anni, sebbene talvolta sia diagnosticato in pazienti tra i venti e i trent'anni.

Mortalità

Il tasso di mortalità riflette la bassa incidenza del tumore vaginale. Nel 2014, nel Regno Unito 110 donne sono morte per un tumore vaginale, dato corrispondente a <1% del totale di donne morte per tumore in generale. Metà delle pazienti decedute ogni anno per carcinoma vaginale nel Regno Unito ha un'età superiore ai 75 anni, con un picco di mortalità tra gli 85 e gli 89 anni. Dagli anni '70 ad oggi la mortalità per cancro della vagina è diminuita di oltre il 40% nel Regno Unito.¹⁰ Negli USA, è stato stimato che nel 2016 sono stati diagnosticati 4.810 nuovi casi di cancro della vagina e 1.240 donne sono decedute per tale patologia.¹¹

Sopravvivenza

In Italia la sopravvivenza a 5 anni per tutti i tumori della vagina è pari al 39%. La sopravvivenza per stadio di malattia è pari a 84%, 75%, 57% e 31% per lo stadio FIGO I, II, III e IV, rispettivamente. Complessivamente, la sopravvivenza a 5 anni dell'adenocarcinoma è del 60% e del melanoma vaginale del 13%.¹²

Diagnosi

La sintomatologia del carcinoma invasivo della vagina, assai simile a quella del carcinoma cervicale, è rappresentata da una perdita ematica vaginale, talvolta associata a leucoxantorrea, dolore o dispareunia. L'esame speculare evidenzia una lesione ulcerata oppure esofitica, localizzata più frequentemente nel terzo superiore della parete vaginale posteriore.

In caso di tumore in stadio avanzato si possono associare costipazione, cistalgia/cistite, dolore pelvico cronico. La diagnosi definitiva deve essere fatta con la biopsia (ambulatoriale o in anestesia) di questa lesione macroscopica. Per definire un carcinoma come primitivo della vagina, deve essere esclusa la sua origine dal collo e dal corpo dell'utero e pertanto la colposcopia e l'isteroscopia ovvero il curettage endouterino sono dirimenti.

Una neoplasia che interessa cervice e vagina ed è istologicamente compatibile con l'origine in entrambe le sedi va classificata come neoplasia della cervice. Analogamente una neoplasia che interessa vulva e vagina ed è istologicamente compatibile con l'origine in entrambe le sedi va classificata come neoplasia della vulva. Una massa tumorale limitata all'uretra deve essere classificata come carcinoma dell'uretra. Per un'adeguata stadiazione è necessaria un'accurata visita ginecologica con esplorazione rettale, che deve essere eseguita da ginecologi oncologi.

La visita in anestesia può essere utile soprattutto quando la neoplasia sembra superare i limiti della vagina. È indicata inoltre l'esecuzione della radiografia del torace.

La cistoscopia e la rettoscopia sono necessarie per evidenziare e/o escludere un eventuale interessamento di vescica o retto. Esami molto utili per valutare la diffusione loco-regionale della neoplasia e pianificare razionalmente la terapia sono rappresentati dalla TC e dalla RMN. È molto promettente, ma ancora da verificare, l'utilizzo della PET in questi casi.

La stadiazione FIGO del carcinoma della vagina è clinica, il che significa che lo stadio di malattia non è influenzato dal reperto chirurgico, anche qualora corrispondesse a uno stadio più avanzato.¹³ La stadiazione non vale per il melanoma vaginale che viene stadionato secondo i criteri validi per il melanoma cutaneo. La Tabella 30 riporta la descrizione degli stadi di malattia.

Non esistono studi randomizzati o prospettici che indichino quale sia il follow-up ottimale di pazienti affette da carcinoma della vagina.¹⁴ Non c'è alcuna evidenza che metodiche di diagnostica per immagini o l'esecuzione di una citologia vaginale siano superiori a un accurato esame obiettivo ginecologico nell'identificare recidive di carcinoma vaginale. In generale la raccomandazione è di eseguire almeno una visita ogni tre-quattro mesi il primo anno, ogni sei mesi il secondo anno e ogni anno successivamente.

Terapia

Le pazienti devono essere trattate presso Centri di riferimento, data la rarità di questa patologia, la complessità del trattamento e la possibilità, in casi selezionati, di conservare la funzionalità vaginale. In ogni caso la strategia terapeutica va concordata e condivisa dal ginecologo oncologo e dal radioterapista. Essendo la patologia molto rara e non avendo a disposizione degli studi controllati che consentano di uniformare

i trattamenti, le pazienti devono essere inviate tutte a un'unità di riferimento di III livello, per individualizzare i trattamenti in base allo stadio della malattia ed al sito di coinvolgimento della vagina.

Ci si basa quindi sui report dei trattamenti descritti dai Centri che hanno visto e trattato un adeguato numero di pazienti. Per molte pazienti è importante il trattamento conservativo che preservi una certa funzionalità vaginale.

In generale i carcinomi *in situ* vengono trattati quasi esclusivamente con approccio chirurgico (l'uso della radioterapia è occasionale), mentre nelle forme invasive la radioterapia viene utilizzata in quasi 3/4 dei casi.

Da considerare che, nel caso di lesioni della vagina superiore, una precedente isterectomia rappresenta un elemento ulteriore di complessità sia per il chirurgo sia per il radioterapista, data la possibile aderenza di anse intestinali alla cupola vaginale.

La chirurgia ha un ruolo limitato per la stretta contiguità del canale vaginale con la vescica e con il retto, ma può essere utile nelle seguenti situazioni:¹⁵

Stadio FIGO	Descrizione
Ia	Tumore confinato alla vagina, ≤2 cm di dimensione con invasione stromale ≤1 mm
Ib	Tumore confinato alla vagina, >2 cm di dimensione con invasione stromale >1 mm
IIa	Tumore che ha infiltrato la vagina e i tessuti paravaginali senza giungere alla parete pelvica, ≤2 cm di dimensione
IIb	Tumore che ha infiltrato la vagina e i tessuti paravaginali senza giungere alla parete pelvica, >2 cm di dimensione
III	Estensione fino alla parete pelvica
IVa	Il tumore ha infiltrato la vescica e/o il retto o si è esteso oltre la pelvi
IVb	Metastasi a distanza inclusi i linfonodi pelvici/inguinali

TABELLA 30. Stadiazione FIGO del carcinoma vaginale

Nelle pazienti in stadio I con malattia che coinvolge la parte supero-posteriore della vagina, se l'utero è ancora *in situ*, può essere praticata un'isterectomia radicale con vaginectomia totale o parziale. Se la paziente è già stata isterectomizzata, può essere indicata la vaginectomia totale o parziale. In ogni caso si suggerisce un margine libero di almeno 1 cm di vagina e l'esecuzione della linfadenectomia pelvica.

La dissezione linfonodale inguinale deve essere presa in considerazione se il tumore interessa il terzo inferiore della vagina. Alcune pazienti in stadio I con questa localizzazione di malattia possono essere sottoposte a una chirurgia primaria sulla vagina, che di solito richiede anche una parziale resezione della vulva.

In selezionate pazienti con malattia in stadio IVA (particolarmente se sono presenti fistole retto-vaginali o vescico-vaginali) può essere presa in considerazione una chirurgia eviscerativa con linfadenectomia pelvica.

Da considerare la possibilità di poter utilizzare la chemioterapia neoadiuvante e successiva chirurgia radicale.

La radioterapia è il trattamento di scelta per la maggior parte delle donne affette da carcinoma vaginale.¹⁶

In casi selezionati di neoplasie superficiali al I stadio e di dimensioni inferiori a 2 cm, le lesioni possono essere trattate adeguatamente con la sola brachiterapia. Nei casi di lesioni più ampie il trattamento viene normalmente iniziato con radiazioni esterne a una dose di circa 50 Gy, al fine di ridurre le dimensioni del tumore primitivo e di trattare i linfonodi pelvici, a cui fa seguito il trattamento intracavitario. Se la lesione ha uno spessore superiore a 0,5 cm si deve valutare come opzione la brachiterapia interstiziale, che utilizza materiale radioattivo all'interno di aghi che vengono posizionati direttamente a livello del tumore e dei tessuti contigui. Vi è un miglior controllo locale con una dose totale di radiazioni sul focolaio primario di almeno 70-75 Gy. In caso di coinvolgimento del terzo inferiore della vagina, i linfonodi inguinali devono essere radiotrattati o asportati. È disponibile scarsa evidenza scientifica sull'uso della chemioradioterapia per il carcinoma vaginale. Tale trattamento, pur essendo impiegato abitualmente nel carcinoma avanzato della cervice, è da considerare ancora sperimentale per il tumore vaginale. Comunque, considerato il problema del controllo della malattia sistemica, l'uso concomitante di cisplatino, associato o no a 5-fluorouracile, potrebbe essere appropriato.

La chemioterapia rappresenta il trattamento principale del carcinoma vaginale nei casi di diffusione della malattia a distanza. Inoltre, può essere utile per ridurre le dimensioni delle lesioni prima della chirurgia, in caso di trattamento neoadiuvante. Data la rarità del tumore della vagina, pochi studi sulla chemioterapia di tale patologia sono disponibili e non vi è evidenza della superiorità di uno schema di trattamento rispetto ad un altro. I trattamenti utilizzati sono normalmente simili a quelli usati per il carcinoma della portio. Farmaci che sono stati utilizzati sono: cisplatino, carboplatino, 5-fluorouracile, paclitaxel e docetaxel.

Casi particolari

Adenocarcinoma

Circa il 10% dei carcinomi primitivi vaginali è rappresentato da adenocarcinomi, la cui insorgenza è più precoce rispetto al carcinoma a cellule squamose. Gli adenocarcinomi possono originare in aree di adenosì vaginale, in donne esposte in utero a dietilstilbestrolo (DES), in residui Wolffiani, nelle ghiandole periuretrali e in foci di endometriosi.

In generale, il trattamento degli adenocarcinomi è simile alle lesioni squamose. Nelle giovani pazienti ogni sforzo deve essere effettuato per preservare la funzionalità vaginale e ovarica. Potrebbe essere necessaria la trasposizione ovarica prima della radioterapia o la ricostruzione della vagina con il coinvolgimento durante l'atto chirurgico di un chirurgo plastico.

Alcuni studi hanno valutato l'utilizzo della sola brachiterapia (associata a valutazione chirurgica dei linfonodi pelvici e trasposizione delle ovaie) che ha consentito la conservazione della funzione riproduttiva e un tasso di gravidanza pari al 21%.¹⁷ La sopravvivenza per gli adenocarcinomi non a cellule chiare è significativamente peggiore rispetto a quella dei carcinomi squamosi.

Melanoma

I melanomi maligni della vagina sono estremamente rari e colpiscono in maniera quasi esclusiva le donne caucasiche. La maggior parte dei melanomi insorge nel terzo inferiore della vagina e in particolare nella parete vaginale anteriore. Tali tumori hanno una marcata tendenza all'invasione in profondità e la chirurgia radicale associata talvolta a resezione di organi pelvici contigui ha rappresentato a lungo il trattamento standard.¹⁸ Recentemente sono state impiegate exeresi chirurgiche locali con intento conservativo $\pm$ radioterapia adiuvante con tassi di sopravvivenza comparabili.^{18,19}

Sarcoma botrioide

Il sarcoma botrioide è un rhabdomyosarcoma embrionale, molto raro, spesso multifocale, che origina dal tessuto connettivo delle pareti vaginali durante la prima infanzia e che di solito si presenta come una massa polipoide con aspetto a grappolo che affiora a livello dell'orificio vulvare esterno con o senza sanguinamento.

Questa neoplasia, che ha un accrescimento molto rapido, diffonde precocemente ai tessuti pelvici, e più tardivamente ai linfonodi e a distanza. Nel passato la chirurgia demolitiva è stata ampiamente utilizzata con percentuali di sopravvivenza insoddisfacenti. Più recentemente è stata utilizzata la chirurgia conservativa, associata pre- o post-operatoriamente a chemioterapia e, in casi selezionati, a radioterapia, con miglioramento significativo della sopravvivenza. Se la lesione è poco estesa e può essere asportata con preservazione dell'organo, la chirurgia deve essere l'approccio iniziale. Per lesioni voluminose è indicata la chemioterapia preoperatoria mentre la radioterapia può essere riservata a casi selezionati.²⁰

BIBLIOGRAFIA

1. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer* 2014; 50:2846.
2. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002; 84:263.
3. Madsen BS, Jensen HL, van den Brule AJ, et al. Risk factors for invasive squamous cell carcinoma of the vulva and vagina-population-based case-control study in Denmark. *Int J Cancer* 2008; 122:2827.
4. Alemany L, Saunier M, Tinoco L, et al. Large contribution of human papillomavirus in vaginal neoplastic lesions: a worldwide study in 597 samples. *Eur J Cancer* 2014; 50:2846.
5. Daling JR, Madeleine MM, Schwartz SM, et al. A population-based study of squamous cell vaginal cancer: HPV and cofactors. *Gynecol Oncol* 2002; 84:263.
6. Robboy SJ, Truslow GY, Anton J, Richart RM. Role of hormones including diethylstilbestrol (DES) in the pathogenesis of cervical and vaginal intraepithelial neoplasia. *Gynecol Oncol* 1981; 12 (2 Pt 2):S98-110.
7. Barber HR, Sommers SC. Vaginal adenosis, dysplasia, and clear cell adenocarcinoma after diethylstilbestrol treatment in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1974; 43:645-52.
8. Shah CA, Goff BA, Lowe K, et al. Factors affecting risk of mortality in women with vaginal cancer. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1038.
9. Gadducci A, Fabrini MG, Lanfredini N, Sergiampietri C. Squamous cell carcinoma of the vagina: natural history, treatment modalities and prognostic factors. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 93:211.
10. Cancer Research UK, <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/vulval-cancer/mortality#heading-One>. Accessed April, 2017.
11. Cancer.net <http://www.cancer.net/cancer-types/vaginal-cancer/statistics>. Accessed April, 2017.
12. American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2016. Atlanta, Ga: American Cancer Society 2016.
13. Hacker NF, Eifel PJ, van der Velden J. Cancer of the vagina. *Int J Gynaecol Obstet* 2015; 131 Suppl. 2:S84-7.
14. Salani R, Backes FJ, Fung MF, et al. Post-treatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:466-78.

15. Tjalma WA, Monaghan JM, de Barros Lopes A, et al. The role of surgery in invasive squamous carcinoma of the vagina. *Gynecol Oncol* 2001; 81:360-5.
16. Shrivastava SB, Agrawal G, Mittal M, Mishra P. Management of vaginal cancer. *Rev Recent Clin Trials* 2015; 10:289-97.
17. Magne N, Chargari C, Levy A, Rodriguez C, et al. Clear cell adenocarcinoma of the female genital tract: long-term outcome and fertility aspects after brachytherapy aimed at a conservative treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22:1378-82.
18. Nobbenhuis MA, Lalondrelle S, Larkin J, Banerjee S. Management of melanomas of the gynaecological tract. *Curr Opin Oncol* 2014; 26:508-13.
19. Kirschner AN, Kidd EA, Dewees T, Perkins SM. Treatment approach and outcomes of vaginal melanoma. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23:1484-9.
20. Arndt CA, Donaldson SS, Anderson JR, Andrassy RJ, et al. What constitutes optimal therapy for patients with rhabdomyosarcoma of the female genital tract? *Cancer* 2001; 91:2454-68.

Tumori HPV-correlati: **Vulva**

Francesco Raspagliesi¹, Giorgio Bogani², Umberto Leone Roberti Maggiore³, e AIRTUM Working Group

¹ Unità di Oncologia Ginecologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano
francesco.raspagliesi@istitutotumori.mi.it

² Unità di Oncologia Ginecologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano - giorgio.bogani@istitutotumori.mi.it

³ Unità di Oncologia Ginecologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano - umberto.leone@istitutotumori.mi.it

VULVA - TUMORI HPV-CORRELATI	
Incidenza	In Italia sono attesi 1.200 nuovi casi nel 2018.
Mortalità	Dato non disponibile.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni è pari al 59%.
Sopravvivenza a 10 anni	Dato non disponibile.
Fattori di rischio	Età, HPV, numero di partner sessuali, fumo, anamnesi di malattie trasmissibili per via sessuale, anamnesi di Pap-test alterati, anamnesi di pregressi tumori ginecologici, uso di contraccettivi orali e fattori dietetici.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida AIOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

Fattori di rischio

A causa della rarità del carcinoma della vulva, in letteratura sono disponibili pochi studi sull'epidemiologia di tale patologia e, pertanto, la sua eziologia è ampiamente incompresa. La maggior parte delle conoscenze riguardanti il carcinoma della vulva deriva da piccoli studi clinici osservazionali e da pochi ampi studi caso-controllo condotti negli USA.¹⁻³ I risultati degli studi condotti in epoca precedente all'utilizzo del test del *Papilloma virus* (HPV) indicavano come il carcinoma della vulva presentasse fattori di rischio simili a quelli del cancro della cervice: età, numero di partner sessuali, fumo, anamnesi di malattie trasmissibili per via sessuale, anamnesi di Pap-test alterati, anamnesi di pregressi tumori ginecologici, uso di contraccettivi orali e fattori dietetici.^{1,4-7}

Il più comune tipo istologico di tumore della vulva (90%) è il carcinoma a cellule squamose, seguito dal melanoma, dal carcinoma della ghiandola del Bartolino, dal carcinoma basocellulare e dal carcinoma verrucoso. All'inizio degli anni '90 furono

descritti tre tipi istologici di cancro della vulva a cellule squamose: il basaloide, il verrucoso e il differenziato cheratinizzante.^{8,9} I tipi basaloide e verrucoso rappresentano insieme una piccola parte dei tumori della vulva. Questi istotipi sono più comuni nelle giovani donne, spesso associati ad alcune forme di lesioni preneoplastiche, come le neoplasie intraepiteliali vulvari usuali (VIN *usual-type*) correlate in più del 75% dei casi all'infezione da HPV. Il tipo differenziato cheratinizzante (molto frequente: >60%) è più comune nelle donne anziane e origina da forme di neoplasie intraepiteliali semplici (VIN simplex o ben differenziato), non correlate alle infezioni da HPV, ma spesso correlate al lichen scleroso. Al contrario del carcinoma della cervice, nel tumore della vulva l'infezione da HPV non è considerata necessaria per l'insorgenza del tumore, poiché la sua presenza è associata solo ad alcuni istotipi. Molti degli studi che hanno investigato il ruolo dell'HPV sono stati fortemente limitati dal numero esiguo di pazienti incluse e dall'impossibilità di testare la presenza di HPV sia nei casi sia nei controlli. Pertanto, permangono numerosi punti da elucidare sulla correlazione tra HPV e cancro della vulva.

Incidenza

Le neoplasie maligne della vulva rappresentano l'1% di tutte le neoplasie della popolazione femminile e circa il 3-5% di quelle dell'apparato genitale femminile.

Il carcinoma squamoso o epidermoide rappresenta circa l'80-90% dei casi. Pur insorgendo in uno dei distretti anatomici di più facile e semplice accesso diagnostico, la neoplasia giunge spesso all'osservazione del medico in una fase non iniziale. Questa ritardata diagnosi, unitamente ad una frequente inappropriata gestione clinica, è imputabile a diversi fattori: rarità della neoplasia, età avanzata della donna, scarse e imprecise conoscenze sulle lesioni preneoplastiche e loro gestione, aspecificità della sintomatologia, multiformalità della lesione e infine peculiarità topografica e istologica della vulva intesa come organo. Solamente acquisendo conoscenze precise su questi fattori, si può giungere ad una corretta gestione della donna affetta da carcinoma della vulva, sia come inquadramento diagnostico sia come approccio terapeutico.

Globalmente, circa 27.000 donne all'anno esordiscono con una diagnosi di carcinoma vulvare.¹⁰ L'incidenza del carcinoma squamoso invasivo della vulva è di 0,5-2 casi per 100.000 donne nella popolazione femminile generale e di 7-8/100.000 donne nella popolazione femminile di età superiore a 65 anni. L'incidenza delle neoplasie squamose intraepiteliali, definite come VIN 3, è di 2-3 casi per 100.000 donne. Secondo alcuni Autori tale incidenza è aumentata negli ultimi 30 anni, ma l'incremento è confinato prevalentemente alla fascia di età più giovane, ovvero dai 30 ai 50 anni, mentre l'incidenza è relativamente stabile al di sopra dei 65 anni. Queste osservazioni epidemiologiche hanno portato ad ipotizzare l'esistenza di due tipi di VIN aventi una storia biologica differente. Anche i più recenti studi istopatologici sembrerebbero avvalorare questa ipotesi.

Mortalità

Nel 2014, nel Regno Unito 453 donne sono morte per un tumore vulvare, dato corrispondente a <1% del totale di donne morte per tumore in generale. Dal 1970 ai giorni nostri il tasso di mortalità è diminuito del 38%. La mortalità è strettamente le-

gata all'incrementare dell'età e più del 50% dei decessi avviene dopo gli 80 anni.¹² Negli USA, è stato stimato che nel 2018 saranno diagnosticati 6.020 nuovi casi di cancro della vulva e 1.150 donne moriranno di tale patologia.¹³

Sopravvivenza

Il tasso di sopravvivenza a 5 anni per i tumori della vulva è pari al 98%, 85%, 74% e 31% per lo stadio FIGO I, II, III e IV, rispettivamente. In presenza di linfonodi inguino-femorali positivi il tasso di sopravvivenza a 5 anni è del 63% se un singolo linfonodo è metastatizzato, del 30% per due linfonodi coinvolti, del 19% per 3 linfonodi coinvolti e del 13% per 4 linfonodi coinvolti. Il tasso di sopravvivenza scende al 10% in caso di metastasi a distanza.^{13,14}

Diagnosi

Il cancro della vulva si manifesta più frequentemente dopo i 65 anni di età. Il suo esordio varia secondo lo stadio clinico e per pudore le pazienti possono aver difficoltà a parlare dei loro sintomi con il ginecologo, determinando un conseguente ritardo della diagnosi. Tutte le pazienti che riferiscono sintomi vulvari devono essere valutate mediante esame obiettivo ginecologico. La manifestazione di malattia si può distinguere in tre tipologie:

- **incidentale:** il tumore della vulva può essere talvolta diagnosticato in corso di altre procedure quali ad esempio la colposcopia o la cateterizzazione. Spesso in questi casi il tumore non è asintomatico, ma le pazienti non hanno cercato cure adeguate o sono state gestite in maniera non idonea;
- **in corso di follow-up per altra patologia vulvare pre-esistente:** come ad esempio nel caso di lichen sclerosus o VIN;
- **sintomatica:** in pazienti che lamentino sintomi tipici quali prurito, irritazione e dolore. Le pazienti possono anche notare la presenza di escrescenze, sanguinamento e/o perdite di altro tipo.

La visita ginecologica e l'esecuzione di una biopsia diagnostica sono alla base della diagnosi del carcinoma vulvare. La maggior parte delle donne affette da carcinoma invasivo della vulva sintomatico si presenta al medico con una tumefazione (33-75% dei casi), associata a prurito (30-82%), e talvolta a dolore o bruciore o sanguinamenti soprattutto nelle forme avanzate. Le forme iniziali di tumore sono asintomatiche e, in questi casi, la donna riferisce solamente una sensazione di lesione rilevata al tatto. L'ispezione permette di diagnosticare una neoplasia invasiva nella quasi totalità dei casi. L'aspetto macroscopico più frequente è rappresentato da una proliferazione nodulare o polipoide con superficie verrucosa o ulcerata, mentre in altri casi può essere presente un'area di indurimento o di rugosità cutanea. Più di rado la lesione può presentarsi come un'ulcerazione primitiva o un'area di aspetto iperpigmentato. Inoltre, l'ispezione permette di definire con precisione le dimensioni, la topografia e l'eventuale interessamento di organi vicini, quali il meato uretrale esterno, l'uretra, la vagina, il perineo e l'ano, informazioni fondamentali per una corretta programmazione dell'intervento chirurgico. I test colorimetrici, quali il test al blu di toluidina, il test al Lugol e il test all'acido acetico al 3-5% non aggiungono informazioni dirimenti rispetto all'ispezione a occhio nudo. Infatti, il rivestimento prevalentemente cutaneo e non mucoso del-

la vulva rende l'impiego dell'acido acetico scarsamente utile e talvolta fuorviante, in quanto l'aceto-reattività della mucosa vestibolare, quando presente, ha spesso un significato aspecifico. Analogamente l'esecuzione della cosiddetta vulvosopia (tecnica che si avvale dell'utilizzo di colposcopio e acido acetico), non migliora l'accuratezza diagnostica rispetto a un'ispezione ragionata e consapevole condotta a occhio nudo e con buona illuminazione da parte di un medico con specifica preparazione vulvologica. Sebbene non essenziale, la documentazione mediante fotografie può avere un'utilità nella programmazione del trattamento, soprattutto se quest'ultimo avvenisse in un Centro diverso da quello in cui è stata posta la diagnosi iniziale.

La palpazione serve per valutare la fissità agli strati profondi di una data lesione e l'eventuale estensione alla vagina, all'uretra e al canale anale. In presenza di lesioni produttive o ulcerative della vulva, deve sempre essere eseguita una biopsia volta a caratterizzare la lesione dal punto di vista istologico. Il prelievo biotico può essere eseguito usando differenti strumenti: bisturi, pinza a morso, Keye's punch. Le biopsie diagnostiche devono avere una dimensione adeguata (almeno superiore a 1 mm di profondità in modo da permettere di distinguere tra tumore microinvasivo e francamente invasivo) atta a garantire un'adeguata valutazione istologica.

I tassi di recidiva del carcinoma della vulva variano tra il 15% e il 33%. In una revisione della letteratura è stato osservato come la vulva sia la sede più comune di recidiva (69,5%) seguita dagli inguini (24,3%) e dalla pelvi (15,6%) e da metastasi a distanza (18,5%).⁴⁶ Il follow-up rappresenta quindi una parte importante della gestione clinica delle pazienti affette da carcinoma della vulva, sebbene non esista alcuna evidenza della superiorità di uno schema rispetto ad un altro. La recidiva precoce avviene più frequentemente, ma la presenza di recidive a distanza dall'intervento richiede un lungo follow-up e l'addestramento delle pazienti all'auto-esaminazione e al riconoscimento di sintomi suggestivi di recidiva.

La stadiazione della vulva secondo la FIGO è riportata nella Tabella 31.¹⁵

Stadio FIGO	Descrizione
Ia	Tumore confinato alla vulva e al perineo, ≤ 2 cm di dimensione con invasione stromale ≤ 1 mm, linfonodi negativi
Ib	Tumore confinato alla vulva e al perineo, > 2 cm di dimensione con invasione stromale > 1 mm, linfonodi negativi
II	Tumore di qualsiasi dimensione con diffusione locale (1/3 inferiore dell'uretra, 1/3 inferiore della vagina, ano), linfonodi negativi
IIla	Tumore di qualsiasi dimensione con massimo 2 linfonodi positivi singolo linfonodo metastatico con dimensione ≥ 5 mm due linfonodi metastatici con dimensione massima < 5 mm
IIlb	Tumore di qualsiasi dimensione con > 2 linfonodi positivi due linfonodi metastatici con dimensione ≥ 5 mm tre o più linfonodi metastatici con dimensione < 5 mm
IVa	Tumore che invade organi circostanti 2/3 superiori dell'uretra, 2/3 superiori di vagina, vescica, mucosa rettale, pelvi ossea linfonodi inguinali fissi o ulcerati
IVb	Metastasi a distanza inclusi i linfonodi pelvici

TABELLA 31. Stadiazione FIGO del carcinoma vulvare

Terapia

Il trattamento del carcinoma della vulva è principalmente chirurgico. Tale trattamento è diventato il più individualizzato e conservativo possibile, mantenendo quali principi fondamentali l'adeguata resezione dei margini (1 cm dopo la fissazione dei tessuti) e la valutazione e/o dissezione dei linfonodi inguinali. Lo sforzo per eseguire trattamenti sempre più conservativi è legato alla necessità di minimizzare le ben note sequele psicosessuali e la morbidità legata all'atto chirurgico.^{16,17} Per tali motivi la chirurgia ricostruttiva ha assunto un ruolo importante nella gestione del tumore vulvare. La radioterapia è effettuata quale trattamento adiuvante $\pm$ chemioterapia $\pm$ chirurgia negli stadi avanzati.

Lesioni di dimensioni inferiori a 2 cm e confinate alla vulva o al perineo, con invasione stromale ≤ 1 mm (stadio FIGO Ia), possono essere trattate mediante un'ampia escissione locale senza dissezione dei linfonodi inguinali. Infatti, in questo stadio di malattia il rischio di coinvolgimento inguinale è trascurabile.¹⁸ La dissezione dei linfonodi inguinali (monolaterale o bilaterale) dovrebbe essere eseguita quando la profondità di invasione è >1 mm (stadio FIGO Ib o superiori) o la massima dimensione del tumore è superiore ai 2 cm.¹⁹ Tale intervento può essere eseguito con l'esecuzione di incisioni separate per la vulva e i linfonodi (tecnica della *triple incision*) al fine di ridurre la morbidità. L'incidenza di recidive locali negli stadi precoci di malattia è molto bassa.²⁰

I dati di letteratura indicano che, in caso di lesioni unifocali di dimensioni inferiori a 4 cm, una gestione appropriata è rappresentata dall'escissione del linfonodo sentinella (LS) di entrambi gli inguini.²¹ Una descrizione più approfondita della tecnica dell'LS sarà effettuata in un paragrafo dedicato.

La vulva è caratterizzata da un drenaggio linfatico con un significativo *cross-over* dei vasi linfatici tale da comportare un aumentato rischio di interessamento dell'inguine controlaterale oltre a quello omolaterale, anche in presenza di una lesione prevalentemente lateralizzata. Pertanto, in generale, la dissezione bilaterale degli inguini è raccomandabile. D'altra parte, in caso di lesione lateralizzata, ossia con almeno 1 cm libero dal margine di escissione rispetto alle strutture mediane (clitoride, uretra, vagina, corpo perineale, ano), il rischio di coinvolgimento controlaterale è molto basso; in questi casi una linfadenectomia monolaterale può essere inizialmente adeguata.²² Se i linfonodi dell'inguine omolaterale rispetto alla lesione fossero positivi per metastasi, allora sarebbe indicato eseguire l'escissione o l'irradiazione dell'inguine controlaterale. Concetti analoghi sono applicati all'esecuzione dell'LS. Se l'LS viene identificato solamente nell'inguine omolaterale e risulta essere negativo, la dissezione controlaterale può essere omessa. Se l'LS fosse positivo l'indicazione è per eseguire una dissezione bilaterale.

Un'appropriate linfadenectomia inguinale rappresenta il principale fattore di riduzione della mortalità per cancro della vulva.²³ Come detto in precedenza, la linfadenectomia inguinale può essere omessa in pazienti con stadio Ia di malattia per il rischio trascurabile di coinvolgimento linfonodale. Quando la dissezione degli inguini è indicata, deve comprendere la linfadenectomia inguinale sia superficiale sia profonda. Infatti, la sola dissezione superficiale è associata a un maggiore tasso di recidiva linfonodale.²⁴

Lo stato linfonodale e alcune caratteristiche linfonodali quali la diffusione extra-

capsulare e il tasso di sostituzione linfonodale sono stati identificati quali importanti fattori prognostici, per l'identificazione di pazienti ad alto rischio e per la programmazione di trattamenti adiuvanti.²⁵ Alcuni dati sembrano suggerire che il numero di linfonodi positivi possa avere un impatto sul rischio di recidiva.²⁶ D'altra parte il numero di linfonodi asportati alla dissezione linfonodale è molto variabile e tale numero diminuisce con l'incrementare dell'età delle pazienti.

L'uso di coloranti o della linfoscintigrafia è appropriato nell'identificazione del linfonodo sentinella. Numerosi studi hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza della metodica dell'LS nel trattamento del carcinoma vulvare, determinando una significativa riduzione della morbidità correlata alla dissezione dei linfonodi inguinali ma preservando l'adequatezza chirurgica in termini di outcome oncologico.²⁷ È raccomandabile che la procedura dell'LS sia eseguita in Centri oncologici specializzati e in cui i chirurghi che la eseguono siano sottoposti a training idoneo e abbiano dimostrato competenza nella metodica.

Nell'elenco sottostante sono riportati quelli che attualmente sono considerati i criteri di eleggibilità della metodica dell'LS nel carcinoma della vulva:

- carcinoma squamoso primitivo;
- tumori di dimensioni inferiori a 4 cm di diametro massimo;
- tumori macroscopicamente unifocali;
- non evidenza clinica o strumentale di metastasi linfonodali;
- non intolleranze/allergie note al colorante (blue patent) e/o al tecnezio-99;
- acquisizione del consenso informato e accettazione di uno stretto follow-up (ogni 2 mesi nel primo anno).

Qualora l'identificazione dell'LS non sia possibile dopo l'iniezione peritumorale di blue patent e/o di tecnezio-99 deve essere eseguita una completa linfadenectomia inguinale e questo deve essere chiaramente spiegato alla paziente nel consenso informato preoperatorio. La resezione dei tumori vulvari in stadio avanzato richiede un'attenta valutazione preoperatoria e, qualora una chirurgia ricostruttiva fosse necessaria, la programmazione dell'intervento deve prevedere la presenza di un chirurgo plastico. Sede, topografia e dimensione del tumore influenzeranno la scelta dell'approccio chirurgico. In alcuni casi può essere sufficiente un'escissione locale ampia con almeno 15 mm di margine libero, ma un intervento di vulvectomy radicale risulterà necessario nella maggior parte dei casi. Se si prevede che tale procedura possa compromettere l'uretra e/o l'ano e, conseguentemente, la continenza urinaria e fecale, il trattamento radioterapico dovrà essere preso in considerazione sia con intento curativo sia per permettere la riduzione della dimensione del tumore e l'esecuzione della chirurgia. Due studi hanno proposto il trattamento radioterapico preoperatorio per ridurre la necessità di eseguire stomie.^{28,29} Bisogna, d'altra parte, considerare che l'esecuzione di un intervento chirurgico dopo trattamento radioterapico potrà essere più complesso e causare maggior morbidità. Pertanto, le diverse possibili opzioni terapeutiche devono essere discusse con le pazienti stressando rischi e benefici di ogni possibile strategia. Tecniche di chirurgia ricostruttiva devono essere prese in considerazione per rendere possibile la sutura primaria di ampie escissioni e ridurre il rischio di anomala cicatrizzazione dei tessuti.

In caso siano presenti linfonodi inguinali clinicamente sospetti, la linfadenectomia inguinale dovrà essere eseguita. In particolare, in presenza di lesioni vulvari primitive di grosse dimensioni e di linfonodi sospetti, dovrà essere presa in considerazione una operazione di vulvectomia radicale con asportazione *en bloc* dei linfonodi inguinali.²⁰ In caso di linfonodi fissi o ulcerati, sia la chirurgia sia la radioterapia possono essere effettuate. Non esiste alcuna evidenza che dimostri la superiorità di una metodica rispetto all'altra, sebbene nel caso in cui si propenda per la chirurgia sarà probabile che quest'ultima sia poi seguita anche da radioterapia. Infatti, il trattamento multimodale sta prendendo sempre più campo nella gestione del cancro vulvare in stadio avanzato; d'altra parte bisogna ricordare che un trattamento chirurgico seguito da radioterapia è gravato da una maggiore morbidità a livello sia inguinale sia degli arti inferiori.

La chirurgia ricostruttiva deve essere programmata per quelle pazienti in cui si prevede di eseguire un'ampia resezione vulvare e in cui esista il dubbio di riuscire a chiudere direttamente la ferita chirurgica. Particolare attenzione dovrà essere posta a quei casi in cui le pazienti siano già state sottoposte a trattamento radiante poiché i tessuti potranno avere processi cicatriziali peggiori e una maggiore propensione alla deiscenza. In ogni caso in cui sia prevista una fase ricostruttiva è necessario il coinvolgimento del chirurgo plastico che potrà eseguire diverse tecniche quali l'innesto dermo-epidermico a spessore parziale o di copertura con lembo (locale o a distanza).

Il principale fattore che può rendere necessario un trattamento radioterapico in pazienti affette da carcinoma vulvare è la positività dei margini chirurgici e dei linfonodi inguinali. La radioterapia può anche essere alternativa al trattamento chirurgico, in caso di linfonodi positivi, previa conferma istologica. Il significato della rimozione chirurgica di linfonodi positivi radiotrattati non è noto in termini di outcome oncologico.

In generale, gli schemi di trattamento che comprendano radioterapia ± chirurgia devono essere personalizzati per ogni paziente. Se infatti il trattamento radioterapico può permettere di evitare danni funzionali permanenti,^{30,31} tali conseguenze del trattamento chirurgico possono essere mitigate dalla pregressa radioterapia. I principali schemi di trattamento sono basati sul lavoro del Toronto Group³⁰ e comprendono frazioni vicine alla tolleranza di 1,7 Gy. Il trattamento radicale prevede una dose profilattica (45-50 GY) diretta al tumore primitivo e ai siti linfonodali, seguita da una seconda fase di trattamento con elettroni, radioterapia o brachiterapia, fino a una dose totale di 65 GY. La dose totale somministrata dipenderà dal contesto clinico.

Il trattamento chemioterapico del carcinoma della vulva è normalmente neoadiuvante, al fine di ridurre la dimensione del tumore primitivo, o adiuvante ± radioterapia in caso di linfonodi inguinali positivi. Inoltre, la chemioterapia è utilizzata anche per trattare la malattia metastatica o in caso di recidiva.

In letteratura sono disponibili tre trial di fase II e alcuni lavori che hanno descritto il ruolo della chemioterapia neoadiuvante in caso di tumori vulvari localmente avanzati, giudicati difficili da operare.³²⁻³⁷ In questi lavori è emerso che la risposta del tumore alla terapia è variabile e tale in alcuni casi da rendere più fattibile l'intervento chirurgico.

La radioterapia rappresenta la scelta più comune nel trattamento adiuvante del carcinoma vulvare nelle pazienti ad alto rischio di recidiva,^{25,38} mentre solo uno studio ha

valutato il ruolo della chemioterapia dopo la chirurgia.³⁹ Bellati et al. hanno valutato la morbilità nel breve e nel lungo termine, i tassi di recidiva e l'overall survival in 14 pazienti con linfonodi inguinali metastatici trattati nel postoperatorio con cisplatino e nessuna radioterapia. Con una mediana di follow-up pari a 57,5 mesi, la progression-free survival e l'overall survival a 3 anni sono state pari a 71% e 86%, rispettivamente. Per tali motivi, gli Autori hanno concluso che la chirurgia radicale seguita dalla sola chemioterapia adiuvante rappresenta una strategia fattibile. D'altra parte per confermare questi dati preliminari, saranno necessari ulteriori studi con popolazioni più ampie di pazienti che confrontino la chemioterapia adiuvante con il trattamento standard rappresentato dalla radioterapia adiuvante.³⁹

Esistono quattro studi che hanno valutato il ruolo della chemioterapia nel trattamento del carcinoma vulvare avanzato, metastatico o ricorrente, non candidabile a trattamento loco-regionale. Le pazienti sono state trattate con agenti simili a quelli utilizzati nel trattamento dei carcinomi squamosi metastatici ad origine da altre sedi. Deppe et al. hanno eseguito il primo studio sull'uso della chemioterapia in pazienti con recidiva di cancro della vulva, trattando quattro pazienti con adriamicina a intervalli di 3 settimane, dimostrando regressione di malattia locale e linfonodale in tre pazienti.⁴⁰ È stato osservato che la combinazione di cisplatino e vinorelbina in pazienti con recidiva di carcinoma vulvare ha determinato una progression-free survival e una overall survival di 10 e 19 mesi, rispettivamente.⁴¹ In uno studio del Gynecologic Oncology Group è stata dimostrata l'inefficacia del mitoxantrone. Un totale di 19 pazienti è stato trattato con mitoxantrone a intervalli di 3 settimane e non è stata osservata alcuna risposta al trattamento, con una sopravvivenza mediana pari a 3,2 mesi.⁴² Anche l'uso del paclitaxel settimanale si è dimostrato poco efficace, mostrando una progression-free survival media di 2,6 mesi.⁴³

In aggiunta alla chemioterapia, risultati interessanti sono stati evidenziati dall'uso di terapie bersaglio come l'anti-EGFR, inibitore delle tirosinchinasi, erlotinib,⁴⁴ il cui impiego in uno studio di fase II ha mostrato un'efficacia clinica complessiva pari al 67,5%, associata a una tossicità moderata ma accettabile.⁴⁵

L'uso concomitante di chemioterapia e radioterapia deve essere considerato simile a quanto avviene nel trattamento del carcinoma della cervice uterina. La chemioradioterapia è effettuata sia con l'utilizzo del solo cisplatino sia con l'uso di cisplatino + fluorouracile. L'uso di platino, mitomicina C e bleomicina rappresenta un'alternativa all'uso degli schemi sopra descritti. Studi di fase III che valutino il ruolo della chemioradioterapia sono mancanti e pertanto necessari per definire il ruolo di questo regime terapeutico nel trattamento del carcinoma vulvare. D'altra parte è stato dimostrato che il ruolo della chemioradioterapia in pazienti non candidabili a intervento chirurgico può portare a buone risposte cliniche e a un notevole miglioramento della qualità della vita delle pazienti.⁴⁶

BIBLIOGRAFIA

1. Brinton LA, Nasca PC, Mallin K, et al. Case-control study of cancer of the vulva. *Obstet Gynecol* 1990;75 (5):859-66.
2. Daling JR, Sherman KJ. Relationship between human papillomavirus infection and tumours of anogenital sites other than the cervix. *IARC Sci Publ* 1992; (119):223-41.
3. Carter JJ, Madeleine MM, Shera K, et al. Human papillomavirus 16 and 18 L1 serology compared across anogenital cancer sites. *Cancer Res* 2001;61 (5):1934-40.
4. Sherman KJ, Daling JR, Chu J, et al. Multiple primary tumours in women with vulvar neoplasms: a case-control study. *Br J Cancer* 1988; 57 (4):423-7.
5. Sherman KJ, Daling JR, Chu J, et al. Genital warts, other sexually transmitted diseases, and vulvar cancer. *Epidemiology* 1991; 2 (4):257-62.
6. Daling JR, Sherman KJ, Hislop TG, et al. Cigarette smoking and the risk of anogenital cancer. *Am J Epidemiol* 1992; 135 (2):180-9.
7. Sturgeon SR, Ziegler RG, Brinton LA, et al. Diet and the risk of vulvar cancer. *Ann Epidemiol* 1991; 1 (5):427-37.
8. Crum CP. Carcinoma of the vulva: epidemiology and pathogenesis. *Obstet Gynecol* 1992; 79 (3):448-54.
9. Kurman RJ, Toki T, Schiffman MH. Basaloid and warty carcinomas of the vulva. Distinctive types of squamous cell carcinoma frequently associated with human papillomaviruses. *Am J Surg Pathol* 1993; 17 (2):133-45. Erratum in: *Am J Surg Pathol* 1993; 17 (5):536.
10. Sankaranarayanan R, Ferlay J. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006; 20:207-25.
11. Cancer Research UK, <http://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/vulval-cancer/mortality#heading-One>. Accessed (April, 2017).
12. American Cancer Society, https://www.cancer.org/Cancer/vulvar-cancer/about/key-statistics.html#written_by Accessed (April, 2017).
13. Homesley HD, Bundy BN, Sedlis A, et al. Assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging of vulvar carcinoma relative to prognostic factors for survival (a Gynecologic Oncology Group study). *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164 (4):997-1003; discussion 1003-4.
14. Beller U, Quinn MA, Benedet JL, et al. Carcinoma of the vulva. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet* 2006; 95 Suppl. 1:S7-27.
15. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 125:97-8.
16. Andersen BL. Predicting sexual and psychologic morbidity and improving the quality of life for women with gynecologic cancer. *Cancer* 1993; 71:1678-90.
17. Andersen BL, Turnquist D, LaPolla J, Turner D. Sexual functioning after treatment of in situ vulvar cancer: preliminary report. *Obstet Gynecol* 1988; 71:15-9.
18. Hacker NF, Van der Velden J. Conservative management of early vulvar cancer. *Cancer* 1993; 71:1673-7.
19. Sedlis A, Homesley H, Bundy BN, et al. Positive groin lymph nodes in superficial squamous cell vulvar cancer. A Gynecologic Oncology Group Study. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 156:1159-64.
20. Hacker NF, Leuchter RS, Berek JS, et al. Radical vulvectomy and bilateral inguinal lymphadenectomy through separate groin incisions. *Obstet Gynecol* 1981; 58:574-9.
21. Levenback CF, van der Zee AG, Rob L, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients with gynecologic cancers: Expert panel statement from the International Sentinel Node Society Meeting, February 21, 2008. *Gynecol Oncol* 2009; 114:151-6.
22. Stehman FB, Bundy BN, Dvoretzky PM, Creasman WT. Early stage I carcinoma of the vulva treated with ipsilateral superficial inguinal lymphadenectomy and modified radical hemivulvectomy: a prospective study of the Gynecologic Oncology Group. *Obstet Gynecol* 1992; 79:490-7.
23. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG) guidelines. Guidelines for the Diagnosis and Management of Vulval Carcinoma. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/vulvalcancer guideline.pdf>, Accessed April, 2017.
24. Zhang SH, Sood AK, Sorosky JI, et al. Preservation of the saphenous vein during inguinal lymphadenectomy decreases morbidity in patients with carcinoma of the vulva. *Cancer* 2000; 89:1520-5.
25. Raspagliesi F, Hanozet F, Ditto A, et al. Clinical and pathological prognostic factors in squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2006; 102:333-7.
26. Butler JS, Milliken DA, Dina R, et al. Isolated groin recurrence in vulval squamous cell cancer (VSCC). The importance of node count. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31:510-3.
27. Slomovitz BM, Coleman RL, Oonk MH, et al. Update on sentinel lymph node biopsy for early-stage vulvar cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 138:472-7.
28. Hacker NF, Berek JS, Juillard GJ, Lagasse LD. Preoperative radiation therapy for locally advanced vulvar Cancer. *Cancer* 1984; 54:2056-61.
29. Rotmensch J, Rubin SJ, Sutton HG, et al. Preoperative radiotherapy followed by radical vulvectomy with inguinal lymphadenectomy for advanced vulvar carcinomas. *Gynecol Oncol* 1990; 36:181-4.
30. Thomas G, Dembo A, DePetrillo A, et al. Concurrent radiation and chemotherapy in vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 34:263-7.
31. Van der Velden J, Fons G, Lawrie TA. Primary groin irradiation versus primary groin surgery for early vulvar cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (5):CD002224.
32. Durrant KR, Mangioni C, Lacave AJ, et al. Bleomycin, methotrexate, and CCNU in advanced inoperable squamous cell carcinoma of the vulva: a phase II study of the EORTC Gynaecological Cancer Cooperative Group (GCCG). *Gynecol Oncol* 1990; 37:359-62.
33. Benedetti-Panici P, Greggi S, Scambia G, et al. Cisplatin (P), bleomycin (B), and methotrexate (M) preoperative chemotherapy in locally advanced vulvar carcinoma. *Gynecol Oncol* 1993; 50:49-53.

34. Geisler JP, Manahan KJ, Buller RE. Neoadjuvant chemotherapy in vulvar cancer: avoiding primary exenteration. *Gynecol Oncol* 2006; 100:53-7.
35. Domingues AP, Mota F, Durão M, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced vulvar cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2010; 20:294-8.
36. Tans L, Ansink AC, van Rooij PH, et al. The role of chemo-radiotherapy in the management of locally advanced carcinoma of the vulva: single institutional experience and review of literature. *Am J Clin Oncol* 2011; 34:22-6.
37. Raspagliesi F, Zanaboni F, Martinelli F, et al. Role of paclitaxel and cisplatin as the neoadjuvant treatment for locally advanced squamous cell carcinoma of the vulva. *J Gynecol Oncol* 2014; 25:22-9.
38. Kunos C, Simpkins F, Gibbons H, et al. Radiation therapy compared with pelvic node resection for node-positive vulvar cancer: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 114:537-46.
39. Bellati F, Angioli R, Mancini N, et al. Single agent cisplatin chemotherapy in surgically resected vulvar cancer patients with multiple inguinal lymph node metastases. *Gynecol Oncol* 2005; 96:227-31.
40. Cormio G, Loizzi V, Gissi F, et al. Cisplatin and vinorelbine chemotherapy in recurrent vulvar carcinoma. *Oncology* 2009; 77:281-4.
41. Muss HB, Bundy BN, Christopherson WA. Mitoxantrone in the treatment of advanced vulvar and vaginal carcinoma. A Gynecologic Oncology Group study. *Am J Clin Oncol* 1989; 12:142-4.
42. Witteveen PO, van der Velden J, Vergote I, et al. Phase II study on paclitaxel in patients with recurrent, metastatic or locally advanced vulvar cancer not amenable to surgery or radiotherapy: a study of the EORTC-GCG (European Organisation for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group). *Ann Oncol* 2009; 20:1511-6.
43. Olawaiye A, Lee L, Krasner C, Neil H. Treatment of squamous cell vulvar cancer with the anti-EGFR tyrosine kinase inhibitor Tarceva. *Gynecol Oncol* 2007; 106:628-30.
44. Horowitz N, Olawaiye A, Borger D, et al. Phase II trial of erlotinib in women with squamous cell carcinoma of the vulva. *Gynecol Oncol* 2012; 127:141-6.
45. Zucali R, Raspagliesi F, Kenda R, et al. Radio-chemotherapy of vulvar cancer. *Tumori* 1998; 84:250-1.
46. Piura B, Masotina A, Murdoch J, et al. Recurrent squamous cell carcinoma of the vulva: a study of 73 cases. *Gynecol Oncol* 1993; 48:189-95.

Urotelio (Vescica, Alta via escrettrice)

Sergio Bracarda e AIRTUM Working Group

S.C di Oncologia Medica, Dipartimento di Oncologia - Azienda Ospedaliera S. Maria, Terni - s.bracarda@aosp Terni.it

VESCICA	
Incidenza	Nel 2018 sono attesi, complessivamente, circa 27.100 nuovi casi di tumore della vescica, 21.500 tra gli uomini e 5.600 tra le donne (11% e 3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).
Mortalità	Nel 2015 sono stati 5.641 i decessi per tumore della vescica (4.429 uomini e 1.212 donne) in Italia.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni dei tumori della vescica in Italia è pari al 79%.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza a 10 anni dalla diagnosi è pari al 71%.
Fattori di rischio	Fumo di sigaretta ed esposizione occupazionale sono i più importanti. Al tabacco sono attribuiti i 2/3 del rischio complessivo nei maschi e 1/3 nelle femmine, alle esposizioni lavorative circa il 25% dei casi.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti.
Trattamento	

Fattori di rischio

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

Diversi fattori di rischio sono stati accertati per queste neoplasie, altri sono considerati potenziali: tra quelli accertati il fumo di sigaretta e l'esposizione ad amine aromatiche rappresentano i più importanti.² Al tabacco sono attribuiti i 2/3 del rischio complessivo nei maschi e 1/3 nelle femmine;³ il rischio dei fumatori di contrarre questo tumore è da 4 a 5 volte quello dei non fumatori e aumenta con la durata e l'intensità dell'esposizione al fumo nei due sessi.⁴ Per contro, il rischio si riduce con la cessazione del fumo, tornando approssimativamente quello dei non fumatori, dopo circa 15 anni. Le esposizioni occupazionali costituiscono un altro significativo gruppo di fattori di rischio: fin dalla fine del XIX secolo è noto l'aumento di incidenza di carcinoma uroteliale tra gli occupati nelle industrie dei coloranti derivati dall'anilina.⁵ Evidente anche il ruolo causale delle amine aromatiche (benzidina, 2-naftilamina). Globalmente circa il 25% di questi tumori è attualmente attribuibile ad esposizioni lavorative.⁶ Storicamente è noto il rischio derivante da assunzione di fenacetina, analgesico derivato dall'anilina, oggi sostituito dal paracetamolo, suo metabolita attivo e privo di tossicità renale. Ulteriori fattori di rischio sono stati identificati nei composti arsenicali, inquinanti l'acqua potabile, classificati tra i carcinogeni di gruppo 1 dalla IARC nel 2004.⁷ Meno convincente appare il ruolo di caffè e caffeina e dei dolcificanti, in particolare della saccarina.^{8,9} Tra le forme meno frequenti di carcinomi vescicali si annoverano gli adenocarcinomi e le forme squamose, queste ultime spesso in rapporto, in aree endemiche, a infestazione da *Schistosoma haematobium*.

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

Incidenza

Nel 2018 sono attesi circa 27.100 nuovi casi di tumore della vescica, 21.500 tra gli uomini e 5.600 tra le donne (11% e 3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente).^{Tabella 5-6} Per quanto riguarda l'età, il tumore della vescica rappresenta il quarto tumore più frequente nei maschi, anche se con percentuali diverse: 6%, 11% e 12%, nelle fasce di età 0-49 anni, 50-69 e 70+, rispettivamente. Nelle donne la neoplasia è meno frequente ed è responsabile, rispettivamente, dell'1%, 3% e 4% di tutti i tumori femminili nelle stesse fasce di età.^{Tabella 7}

Il rischio di sviluppare un tumore della vescica è molto più alto negli uomini rispetto alle donne (1 su 13 e 1 su 74, rispettivamente); il rischio è basso nelle fasce di età più giovani e aumenta progressivamente all'aumentare dell'età, in entrambi i sessi.^{Tabella 14}

Il trend di incidenza appare in diminuzione, statisticamente significativa, negli uomini (-0,9% per anno) e sostanzialmente stabile tra le donne.^{Tabella 25, Figure 30 A-B}

L'incidenza negli uomini mostra i valori più elevati nelle regioni del Sud (85,0 per 100.000) rispetto al Nord e Centro Italia (75,9 e 77,4 per 100.000, rispettivamente);

nelle donne l'incidenza è molto più bassa e mostra valori costanti nelle tre aree esaminate.^{Tabella 15-16}

Mortalità

Nel 2015 sono stati 5.641 i decessi per tumore della vescica (4.429 uomini e 1.212 donne) in Italia, pari al 5% e 2% dei decessi per tumore, rispettivamente.^{Tabella 8-9} Per quanto riguarda le fasce di età, il tumore della vescica rappresenta il 3% ed il 6% dei decessi negli uomini in età 50-69 anni e 70+ mentre nelle donne è responsabile dell'1% dei decessi fino a 69 anni e del 2% nelle ultrasessantenni. Si stima che il rischio di morire per un tumore della vescica nell'arco della vita sia di 1 su 61 negli uomini e 1 su 350 nelle donne.^{Tabella 11}

Il trend di mortalità si presenta stabile per entrambi i sessi.^{Tabella 25, Figure 30A-B} La mortalità negli uomini mostra valori più elevati nelle Regioni del Sud (23,7 per 100.000) rispetto al Nord e Centro Italia (16,9 e 19,7 per 100.000, rispettivamente); nelle donne la mortalità mostra valori inferiori e costanti nelle tre aree esaminate.^{Tabella 17-18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori della vescica in Italia è pari al 79%.^{Tabella 19, Figura 6} La sopravvivenza a 5 anni è pari a 96% nei giovani (15-44 anni), 89% per l'età 45-54 anni, 86% in età 55-64, 80% per l'età 65-74 anni, leggermente inferiore, 66%, per gli anziani (75+).^{Tabella 20}

La probabilità di sopravvivere altri 5 anni dalla diagnosi, essendo vissuti il primo anno, è pari a 86% negli uomini e a 85% nelle donne, rispettivamente.¹³

Si evidenziano livelli leggermente inferiori nel Centro: Nord Italia (79-80%), Centro (77%) e Sud (79%).^{Tabella 28}

Prevalenza

In Italia i pazienti con diagnosi di tumore della vescica sono 269.000 (212.000 uomini e 57.000 donne). I tassi di prevalenza, per 100.000 abitanti, sono mediamente più elevati al Nord rispetto al Sud sia negli uomini sia nelle donne, anche se nel sesso maschile sono le Regioni del Centro che presentano i valori più bassi (587 casi per 100.000).¹⁴

Oltre il 60% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (1984/100.000).¹⁴

Diagnosi precoce

Non esistono segni o sintomi specifici delle neoplasie vescicali che ne consentano una diagnosi precoce con ragionevole certezza. Il segno clinico di più frequente riscontro alla diagnosi, l'ematuria, è infatti comune anche alle ben più frequenti infezioni urinarie con le quali è condivisa anche gran parte del restante corredo sintomatologico. Il persistere o ripetersi dell'ematuria, particolarmente se in soggetti a rischio (fumatori, esposizioni professionali) o con anamnesi positiva per tale patologia, deve tuttavia indurre all'effettuazione di una cistoscopia di controllo associata a citologia urinaria. In caso di negatività va considerata l'effettuazione di una ecografia o uro-TC delle alte vie urinarie. Nel caso di malattia avanzata possono ovviamente associarsi disturbi specifici delle aree interessate dalla malattia e/o dolore.

Terapia

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

In presenza di una neoplasia uroteliale superficiale, il trattamento indicato è la resezione endoscopica transuretrale (TUR-BT), con intento diagnostico, stadiativo e terapeutico. Una seconda resezione endoscopica (re-TUR-BT), da effettuarsi entro 2-6 settimane dalla prima, è raccomandata in caso di resezione incompleta, assenza di tonaca muscolare all'esame istologico (eccezion fatta per TaG1 e CIS) o neoplasia T1 e/o G3. I due terzi circa dei pazienti operati sviluppano, in ogni caso, una recidiva locale entro 5 anni.

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

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

La cistectomia radicale rappresenta ancora oggi il trattamento di scelta delle neoplasie vescicali muscolo-infiltranti, anche se in pazienti selezionati è possibile attuare strategie di conservazione della vescica (trattamento integrato di chirurgia e chemio-radioterapia).

Nonostante ciò, il 50% circa dei pazienti operati sviluppa metastasi a distanza e tale dato suggerisce l'opportunità di trattamenti perioperatori, chemioterapici o con altri farmaci, anche nell'ambito di studi clinici. Nel caso della chemioterapia neoadiuvante, da effettuarsi con cisplatino e gli stessi schemi della malattia avanzata (cisplatino-gemcitabina o M-VAC) e con eguali probabilità di successo,²⁰ la più autorevole metanalisi evidenzia un beneficio in sopravvivenza del 5% ($p = 0,003$) e una riduzione del rischio di morte per malattia del 14%.²¹⁻²³ Nonostante questi favorevoli risultati, tale trattamento non è ancora molto praticato e viene spesso sostituito da un trattamento adiuvante postoperatorio, gravato da maggiori tossicità, ritardi di somministrazione e dubbi sulla reale efficacia, anche se potenzialmente più mirato su pazienti ad alto rischio (stadio patologico).

Malattia avanzata

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

valori superiori ad un anno;²⁴ la rilevante tossicità di questo schema, soprattutto in soggetti anziani e/o con importanti comorbidità, ne ha, tuttavia, determinato la sostituzione nella pratica clinica con lo schema cisplatino e gemcitabina (CG) che ha dimostrato analoghe caratteristiche di efficacia e sopravvivenza, ma minore tossicità. Tali risultati, anche se in parte criticabili da un punto di vista metodologico, sono stati confermati anche ad un più lungo follow-up.²⁵ Nei frequenti casi di pazienti con alterata funzionalità renale ma buone condizioni generali, può essere impiegato il carboplatino al posto del cisplatino. In passato, numerosi farmaci sono stati testati in casi progrediti dopo un trattamento di prima linea, con risultati non particolarmente incoraggianti: bassi tassi di risposta, modeste mediane di sopravvivenza e discreta tossicità. Ricordiamo, fra gli altri, lo studio di fase III con vinflunina verso placebo che ha evidenziato un modesto vantaggio in sopravvivenza per vinflunina (6,9 vs 4,6 mesi)²⁴ e la combinazione di gemcitabina e paclitaxel, effettuata ogni 2 o 3 settimane, che in due piccoli studi ha mostrato risultati interessanti ma di non facile interpretazione.^{27,28} Nel corso degli ultimi anni, tuttavia, si sono ottenuti risultati importanti, anche nella patologia uroteliale, con farmaci immunologici anti-PD-1 e anti-PD-L1 (*checkpoint inhibitors*) come pembrolizumab, atezolizumab, nivolumab, avelumab e durvalumab. I risultati dei primi studi pubblicati hanno dimostrato l'attività e l'efficacia, anche se con risultati diversi e in diverse condizioni di malattia, di questi farmaci. In particolare due studi di fase III hanno valutato l'efficacia di pembrolizumab e atezolizumab in seconda linea verso chemioterapia, dimostrando, nel primo caso, un vantaggio in sopravvivenza di circa 3 mesi (non significativo nel secondo studio). Questi dati stanno portando alla registrazione all'uso di questi farmaci da parte della FDA americana e dell'EMA europea. Si attende l'esito di numerosi altri studi già iniziati, completati o in programma per confermare questi dati e valutare i possibili vantaggi e tollerabilità, derivanti anche da schemi di combinazione con altri agenti immunoterapici o chemioterapie. Questi studi hanno anche l'obiettivo di cercare di identificare i più appropriati setting o tipologie di pazienti per questi trattamenti, anche in considerazione dell'estrema eterogeneità attuale dei dati di espressione di PD-L1 derivanti dagli studi clinici e del conseguente possibile uso di questo o altri parametri correlati, come possibile fattore predittivo di risposta.²⁹⁻⁴⁰ Dati iniziali, ma promettenti, sembrano derivare anche da approcci target all'inibizione del pathway di FGF-R, espresso in una bassa percentuale di pazienti.⁴¹⁻⁴²

BIBLIOGRAFIA

1. Eble JN, Sauter G, Epstein JI, Sesterhenn IA (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Urinary System and Male Genital Organs. IARC Press, Lyon, 2004.
2. Negri E, La Vecchia C. Epidemiology and prevention of bladder cancer. Eur J Cancer Prev 2001; 10:7-14.
3. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC Press, Lyon, 2004.
4. Puente D, Hartge P, Greiser E, et al. A pooled analysis of bladder cancer case-control studies evaluating smoking in men and women. Cancer Causes & Control 2006; 17:71-9.
5. Dietrich H, Dietrich B, Ludwig Renh (1849-1930) pioneering findings on the aetiology of bladder tumours. World J Urol 2001; 19:151-3.
6. Pashos CL, Botteman MF, Laskin BL, Redaelli A. Cancer Pract 2002; 10:311-22.
7. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Some drinking water disinfectants and contaminants, including arsenic. IARC Press, Lyon, 2004.

8. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal. IARC Press, Lyon, 1991.
9. International Agency for Research on Cancer. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents and some other substances. IARC Press, Lyon, 1999.
10. Aben KK, Witjes JA, Schoenberg MP, et al. Familial aggregation of urothelial cell carcinoma. *Int J Cancer* 2002; 98:274-8.
11. Sijmons RH, Kiemeny LA, Witjes JA, Vasen HF. Urinary tract cancer and hereditary non polyposis colorectal Cancer: risks and screening options. *J Urol* 1998; 160:466-70.
12. Crockett DG, Wagner DG, Holmäng S, et al. Upper urinary tract carcinoma in Lynch syndrome cases. *J Urol* 2011; 185: 627-30.
13. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2017; 41 (2 Suppl. 1).
14. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.
15. Sylvester RJ, van der Meijden AP, Oosterlinck W, et al. Predicting recurrence and progression in individual patients with stage TaT1 bladder cancer using EORTC risk tables: a combined analysis of 2596 patients from seven EORTC trials. *Eur Urol* 2006; 49:466-77.
16. Guney S, Guney N, Canogullari Z, Ergenekon E. 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; 80:124-8.
17. Huncharek M, McGarry R, Kupelnick B. Impact of intravesical chemotherapy on recurrence rate of recurrent superficial transitional cell carcinoma of the bladder: results of a meta-analysis. *Anticancer Res* 2001; 21:765-7.
18. Pawinski A, Sylvester R, Kurth KH, et al. A combined analysis of European Organization for Research and Treatment of Cancer, and Medical Research Council randomized clinical trials for the prophylactic treatment of stage TaT1 bladder cancer. European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Tract Cancer Cooperative Group and the Medical Research Council Working Party on Superficial Bladder Cancer. *J Urol* 1996; 156:1934-40.
19. Zlotta AR, van Vooren JP, Huygen K, et al. What is the optimal regimen for BCG intravesical therapy? Are six weekly instillations necessary? *Eur Urol* 2000; 37:470-7.
20. Galsky MD, Pal SK, Chowdhury S, et al. Comparative effectiveness of gemcitabine plus cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin as neoadjuvant therapy for muscle-invasive bladder cancer. *Cancer* 2015; 121 (15):2586-93.
21. Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2003; 361:1927-34.
22. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: Update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data advanced bladder cancer (ABC) meta-analysis collaboration. *Eur Urol* 2005; 48:202-5.
23. Advanced Bladder Cancer (ABC) Meta-analysis Collaboration. Adjuvant chemotherapy in invasive bladder Cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005; 48:189-99.
24. Sternberg CN, Yagoda A, Scher HI, et al. Preliminary results of M-VAC for transitional cell carcinoma of the urothelium. *J Urol* 1985; 133:403-7.
25. von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23:4602-8.
26. Bellmunt J, Théodore C, Demkov T, et al. Phase III trial of vinflunine plus best supportive care compared with best supportive care alone after a platinum-containing regimen in patients with advanced transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *J Clin Oncol* 2009; 27: 4454-61.
27. Fechner G, Siener R, Reimann M, et al. Randomised phase II trial of gemcitabine and paclitaxel second-line chemotherapy in patients with transitional cell carcinoma (AUO Trial AB 20/99). *Int J Clin Pract* 2006; 60:27-31.
28. Sternberg CN, Caldoro F, Pizzocaro G, et al. Chemotherapy with an every-2-week regimen of gemcitabine and paclitaxel in patients with transitional cell carcinoma who have received prior cisplatin-based therapy. *Cancer* 2001; 92:2993-8.
29. Powles T, Eder JP, Fine GD, et al. MPDL3280A (anti-PD-L1) treatment leads to clinical activity in metastatic bladder cancer. *Nature* 2014; 558-62.
30. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387:1909-20.
31. Sharma P, Bono P, Kim JW, et al. Efficacy and safety of nivolumab monotherapy in metastatic urothelial cancer (mUC): Results from the phase I/II CheckMate 032 study. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl.; Abstr 4501).
32. Balar AV, Galsky MD, Loriot Y, et al. Atezolizumab (atezo) as first-line (1L) therapy in cisplatin-ineligible locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC): Primary analysis of IMvigor210 cohort 1. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl.; Abstr LBA4500).
33. Dreicer R, Hoffman-Censits J, Flaig TW, et al. Updated efficacy and >1-y follow up from IMvigor 210: Atezolizumab (atezo) in platinum (plat) treated locally advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC). *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl.; Abstr 4515).
34. Massard C, Gordon MS, Sharma S, et al. Safety and efficacy of durvalumab (MED14736), a PD-L1 antibody, in urothelial bladder cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl.; Abstr 4502).

35. Apolo AB, Infante JR, Balmanoukian A, et al. Avelumab, an Anti-Programmed Death-Ligand 1 Antibody, In Patients With Refractory Metastatic Urothelial Carcinoma: Results From a Multicenter, Phase Ib Study. *J Clin Oncol*. 2017 Jul 1;35(19):2117-2124.
36. Plimack ER, Bellmunt J, Gupta S, et al. Pembrolizumab (MK-3475) for advanced urothelial cancer: updated results and biomarker analysis from KEYNOTE-012. *J Clin Oncol* 2015; 33 (Suppl.; Abstr 4502).
37. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. for the KEYNOTE-045 Investigators. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376 (11):1015-26.
38. Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. for the IMvigor210 Study Group. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multi-centre, phase 2 trial. *Lancet* 2017; 389 (10064):67-76.
39. Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016; 387(10031):1909-20.
40. Sharma P, Retz M, Siefker-Radtke A, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18 (3):312-22.
41. Pal SK, Rosenberg JE, Keam B, et al. Efficacy of BGJ398, a fibroblast growth factor receptor (FGFR) 1-3 inhibitor, in patients (pts) with previously treated advanced/metastatic urothelial carcinoma (mUC) with FGFR3 alterations. *J Clin Oncol* 2016; 34 (Suppl.; Abstr 4517).
42. Nogova L, Sequist LV, Perez Garcia JM, et al. Evaluation of BGJ398, a fibroblast growth factor receptor 1-3 kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors harboring genetic alterations in fibroblast growth factor receptors: results of a global phase I, dose-escalation and dose-expansion study. *J Clin Oncol* 2017; 35 (2):157-65.

Utero-corpo

Domenica Lorusso e AIRTUM Working Group

Ginecologia Oncologica, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano - domenica.lorusso@istitutotumori.mi.it

UTERO CORPO	
Incidenza	Sono attesi, nel 2018, 8.400 nuovi casi (5% di tutti i tumori femminili, è la quarta neoplasia più frequente nella donna nella fascia di età 50-69 anni). Si stima che il rischio di sviluppare un tumore del corpo dell'utero nell'arco della vita di una donna sia di 1 su 47. L'incidenza non presenta gradienti Nord-Sud ed è in calo.
Mortalità	Nel 2015 sono stati registrati 2.516 decessi pari al 3% dei decessi per tumore nelle donne.
Sopravvivenza a 5 anni	In Italia è pari al 77% con lievi differenze tra Nord e Sud.
Sopravvivenza a 10 anni	In Italia è pari al 74%.
Fattori di rischio	Tutte le condizioni che determinano iperestrogenismo rappresentano un fattore di rischio per il carcinoma dell'endometrio tipo 1 (anovulazione, obesità) insieme ad ipertensione e diabete. Precedente radioterapia pelvica e assunzione di tamoxifene rappresentano fattori di rischio per il tipo 2.
Diagnosi	Leggere i paragrafi sottostanti. Per ulteriori approfondimenti consultare <i>Linee Guida A/IOM</i> nel sito www.aiom.it
Trattamento	

I tumori dell'utero per epidemiologia, fattori di rischio, istologia, storia naturale e terapia sono distinti in tumori del corpo e della cervice, questi ultimi sono trattati nel capitolo relativo ai tumori HPV-correlati.

Fattori di rischio

Il carcinoma endometriale è tra i più frequenti tumori insorgenti nelle donne. In circa l'80% di queste lesioni, l'iperestrogenismo gioca un ruolo fondamentale (contrariamente al progesterone) e caratterizza neoplasie di tipo endometrioidale, tendenzialmente bene o moderatamente differenziate, che insorgono al termine di un percorso cancerogenetico comprendente una serie di lesioni premaligne (iperplasia complessa, eventualmente con atipie). I principali fattori di rischio di queste forme sono rappresentati da alto numero di cicli anovulatori, nulliparità, menopausa tardiva, obesità, diabete e ipertensione. Da ricordare in questo senso anche il ruolo della terapia ormonale estrogenica (non associata a progestinici), l'effetto paradosso dell'ormonoterapia con antagonisti degli estrogeni per il carcinoma mammario e la stretta associazione con i (rari) tumori a cellule della granulosa e la (ancor più rara) sindrome dell'ovaio policistico.¹ Le neoplasie estrogeno-indipendenti si associano invece a scarsa differenziazione, insorgono in età più avanzata (menopausa), presentano differenziazioni in senso sieroso o a cellule chiare e non sono associate a pregressa iperplasia o displasia dell'endometrio.²

I tumori maligni mesenchimali più frequenti sono rappresentati dai leiomioidi e dalle neoplasie dello stroma endometriale; meno frequenti sono gli angiosarcomi e ancor più rari i tumori mesenchimali "a differenziazione estranea" alle strutture dell'utero. Il leiomioidi costituisce il più frequente sarcoma uterino, insorge prevalentemente in donne adulte (intorno a 50 anni) e non sono riferite associazioni con i fattori di rischio legati all'insorgenza del carcinoma endometrioidale. I tumori dello stroma endometriale, molto più rari, insorgono generalmente in donne più giovani, rispetto a tutte le altre neoplasie maligne³ e, quando di basso grado, condividono una traslocazione cromosomica ricorrente [t(7;17) (p15;q21)].⁴

Da ricordare anche le (rare) forme miste epiteliali-mesenchimali, tra le quali la principale è rappresentata dal tumore misto maligno mulleriano (carcinosarcoma), ad insorgenza in età più anziana (intorno ai 65 anni)⁵ e comportamento aggressivo. Tra i fattori di rischio per questo tipo di neoplasie si annoverano le radiazioni (irradiazione pelvica) e il possibile ruolo della terapia con antagonisti degli estrogeni nel carcinoma mammario.⁶

Incidenza

Nel 2018 sono attesi circa 10.800 nuovi casi di tumore dell'utero, 8.400 a carico del corpo (5% di tutti i tumori incidenti nelle donne).^{Tabelle 5-6}

Per quanto riguarda le fasce di età, il tumore del corpo dell'utero rappresenta il 2%, il 7% (quarta neoplasia più frequente) e il 4% di tutti i tumori femminili, rispettivamente nelle fasce di età 0-49 anni, 50-69 e 70+.^{Tabella 7} Si stima che il rischio di sviluppare un tumore del corpo dell'utero nell'arco della vita di una donna sia di 1 su 47: il rischio è estremamente basso nelle donne giovani ed è più elevato nelle due fasce di età successive.^{Tabelle 4, 14} Il trend di incidenza del tumore del corpo dell'utero è sostanzialmente stabile.^{Tabella 25, Figura 25}

L'incidenza del tumore dell'utero non presenta gradienti Nord-Sud.^{Tabelle 15-16}

Mortalità

Nel 2015 sono stati 2.951 i decessi per tumore dell'utero (435 per cervice uterina e 2.516 per altre parti dell'utero, incluso corpo) pari al 4% dei decessi per tumore nelle donne, senza significative differenze per fasce di età.^{Tabella 8-9}

Il rischio di morire per un tumore dell'utero totale (non specificato se corpo o cervice) è 1 su 135.^{Tabella 11} Il trend totale appare costante.^{Tabella 25, Figura 25} La mortalità non presenta gradienti Nord-Sud.^{Tabelle 17-18}

Sopravvivenza

La sopravvivenza a 5 anni nei tumori del corpo dell'utero in Italia è pari al 77%.^{Tabella 19, Figura 6} La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi è pari all'84% essendo vissuti il primo anno e al 95% essendo vissuti 5 anni dalla diagnosi.⁷

La sopravvivenza a 5 anni mostra lievi differenze tra Nord e Sud.^{Tabella 28} La sopravvivenza a 10 anni in Italia è pari al 74%.

Prevalenza

In Italia le donne vive con diagnosi di tumore del corpo dell'utero sono quasi 114.000. Il tasso di prevalenza, per 100.000 donne, è più alto nelle Regioni del Nord.⁸

Oltre il 70% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (1139/100.000).⁸

Diagnosi precoce

Il carcinoma endometriale raramente è asintomatico. Il sintomo d'esordio è rappresentato dalla perdita ematica atipica. In presenza di questo sintomo l'incidenza di carcinoma dell'endometrio, in menopausa, oscilla tra l'8 e il 10%. La precocità del sintomo fa in modo che il 70% dei tumori endometriali sia diagnosticato quando la lesione è ancora confinata all'utero. Una percentuale variabile tra il 2,2% e il 3,1% dei carcinomi dell'endometrio rimane per lungo tempo asintomatica; in questi casi la diagnosi è accidentale e viene effettuata su tumori occulti durante autopsie di donne morte per cause non legate alla patologia neoplastica. In premenopausa le perdite ematiche atipiche sono di più difficile interpretazione, anche perché spesso si tende a sottovalutare il sintomo e quindi la diagnosi risulta spesso non tempestiva. L'esame ecografico transvaginale consente uno studio più accurato della rima endometriale rispetto all'ecografia sovrapubica transaddominale. In postmenopausa l'endometrio è atrofico, per cui il rilievo di un endometrio ispessito può essere riscontrato in presenza di polipi, iperplasia endometriale e carcinomi del corpo dell'utero. Se lo spessore dell'endometrio è <4 mm, il rischio di iperplasia endometriale è minimo e non dovrebbero essere praticate indagini invasive. In caso di perdita ematica atipica in postmenopausa è mandatoria l'acquisizione di una biopsia della cavità endometriale. In caso di riscontro di ispessimento della rima endometriale all'esame ecografico e in caso di comparsa di perdite ematiche atipiche in menopausa, l'esame diagnostico d'elezione è rappresentato dall'isteroscopia, che consente, in regime ambulatoriale, la visualizzazione diretta del canale cervicale e della cavità uterina con la possibilità di eseguire biopsie mirate.⁹

Terapia

Rispetto alla presenza di alcuni fattori prognostici (grado di infiltrazione miometriale, grado di differenziazione, dimensioni del tumore, presenza di emboli vascolari e/o linfatici, metastasi linfonodali, istotipo, infiltrazione del canale cervicale) i tumori dell'endometrio si dividono in classi di rischio bene definite. *Basso rischio*: tumori G1-G2 che infiltrano il miometrio per <50% del suo spessore senza LVSI (stadio FIGO IA G1-G2 no LVSI). *Rischio intermedio*: tumori G1-G2 che infiltrano il miometrio per >50% del suo spessore senza evidenza di LVSI (IB G1-G2, no LVSI). *Rischio intermedio-alto*: tumori scarsamente differenziati che infiltrano l'endometrio per <50% dello spessore indipendentemente dalla presenza di LVSI o tumori G1-G2 che presentano LVSI indipendentemente dal grado di infiltrazione (stadi FIGO IA G3 o IA o B G1-G2 con LVSI). *Alto rischio*: tumori scarsamente differenziati che infiltrano il miometrio per >50% del suo spessore, stadi II-III-IV (stadi FIGO IB G3, stadio II, III e IV). Rientrano nella categoria ad alto rischio tutti i tumori dell'endometrio tipo 2 (istotipi speciali) indipendentemente dal grado di infiltrazione, grado di differenziazione e stadio.

La terapia si basa su un trattamento primario chirurgico, seguito, nei casi a rischio intermedio e alto, da un trattamento complementare o adiuvante. L'intervento di scelta è rappresentato da isterectomia totale extra fasciale eseguita per via laparoscopica negli stadi iniziali (la recente pubblicazione dello studio randomizzato LACE documenta che l'approccio chirurgico mini-invasivo è assolutamente sovrapponibile all'approccio laparotomico negli stadi I in termini di sopravvivenza libera da malattia ad un FU di 4,5 anni, a fronte di minori complicanze chirurgiche e migliore qualità di vita per le pazienti sottoposte a laparoscopia)¹⁰ o addominale negli stadi avanzati con annessiectomia bilaterale e colpectomia del terzo superiore della vagina. La linfadenectomia nel cancro dell'endometrio è importante per una corretta stadiazione, ma il suo ruolo terapeutico è controverso; recenti evidenze suggeriscono un ruolo terapeutico negli stadi ad alto rischio ma non in quelli a rischio basso-intermedio.¹¹ Attualmente in Centri specializzati la procedura del linfonodo sentinella sta progressivamente sostituendo la linfadenectomia: una recente metanalisi su 44 studi e 2.236 pazienti ha riportato, per la tecnica del linfonodo sentinella effettuata con il verde di indocianina, una sensibilità del 91% e un *detection rate* del 93%.¹²

Il ruolo della radioterapia ha subito un importante ridimensionamento delle indicazioni nel trattamento adiuvante dei tumori dell'endometrio dopo la pubblicazione, negli ultimi anni, di una serie di studi randomizzati che non riconoscono alcun ruolo alla radioterapia nell'aumento della sopravvivenza globale, ma solo una riduzione del rischio locale di recidiva.

Nelle pazienti a rischio intermedio lo studio PORTEC 2,¹³ che ha confrontato la radioterapia esterna con la brachiterapia, ha sancito quest'ultima come nuovo standard di trattamento sulla base dello stesso outcome oncologico a prezzo di una ridotta tossicità e una migliore qualità di vita. In questo stesso setting di pazienti la recente presentazione, durante il congresso della Società Internazionale di Ginecologia Oncologica (SGO), dello studio GOG 249 non ha dimostrato il beneficio dell'aggiunta della chemioterapia alla brachiterapia vs il trattamento standard che, negli Stati Uniti, è rappresentato dalla RT esterna, per cui ad oggi si ritiene non indicato il trattamento con chemioterapia nelle pazienti a rischio intermedio e intermedio-alto.¹⁴

Nelle pazienti ad alto rischio (endometrioidi stadio FIGO IB G3, II-III o sierosi e cellule chiare stadio I-III) lo studio PORTEC 3 ha dimostrato che la chemioterapia in combinazione alla radioterapia non migliora significativamente la sopravvivenza a 5 anni rispetto alla radioterapia da sola (a fronte di un significativo aumento della tossicità); un aumento significativo della sopravvivenza libera da progressione su tutta la popolazione e un significativo aumento del 10% circa di sopravvivenza a 5 anni stadio III è stato però registrato nel braccio di combinazione di chemio e radioterapia¹⁵. Lo studio è stato criticato perché il 50% circa delle pazienti arruolate presentavano tumori G2 e come tali a basso rischio; la comunità scientifica attende i risultati di uno studio in corso che randomizza nel trattamento adiuvante del tumore dell'endometrio in stadio I-II G3 (tipo 1 e 2) chemioterapia vs osservazione, prima di decretare definitivamente l'assenza di un ruolo della chemioterapia in questo setting di malattia.

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

Per quanto riguarda la scelta del trattamento chemioterapico, i farmaci più attivi sono rappresentati da cisplatino, doxorubicina e paclitaxel con percentuali di risposte obiettive al trattamento superiori al 20%. Tra gli schemi di polichemioterapia lo schema con cisplatino, adriamicina e paclitaxel molto attivo, ma altrettanto tossico, è stato sostituito con la combinazione carboplatino-paclitaxel che ha dimostrato pari efficacia ma ridotta tossicità (GOG 209). All'ASCO 2015 il gruppo MITO ha presentato i risultati del primo studio randomizzato che confronta la chemioterapia standard con carboplatino-paclitaxel verso la stessa combinazione con l'aggiunta del bevacizumab nella malattia avanzata e metastatica. Lo studio ha dimostrato un vantaggio significativo per il braccio sperimentale in termini di sopravvivenza libera da progressione (PFS) (8,7 vs 13 mesi) e risposte obiettive al trattamento (RR) (54% vs 73%) con un trend per sopravvivenza globale (OS) (18 vs 23,5 mesi) pur essendo il dato di OS ancora immaturo.¹⁶

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

- nel basso rischio: nessun trattamento adiuvante;
- nel rischio intermedio: nessun trattamento adiuvante o una brachiterapia con la finalità di ridurre il rischio di recidiva locale senza impattare sulla sopravvivenza;
- nel rischio intermedio-alto: se la paziente non ha effettuato la linfadenectomia, il trattamento adiuvante è rappresentato dalla radioterapia esterna; se la paziente ha effettuato la linfadenectomia (e i linfonodi sono negativi) il trattamento adiuvante è rappresentato dalla brachiterapia;
- nell'alto rischio: se la paziente non ha effettuato la linfadenectomia, il trattamento adiuvante è rappresentato dalla combinazione di chemioterapia sistemica e radioterapia esterna; se la paziente ha effettuato la linfadenectomia, e i linfonodi sono negativi, il trattamento adiuvante è rappresentato dalla radioterapia esterna; il ruolo

lo della chemioterapia è oggetto di studio in questo momento; se la paziente ha effettuato la linfadenectomia e i linfonodi sono positivi, il trattamento adiuvante è rappresentato dalla combinazione di chemioterapia e radioterapia esterna.

Il trattamento della malattia avanzata rappresenta un grosso challenge specie nelle pazienti che hanno ricevuto i farmaci più efficaci (carboplatino e paclitaxel) nel setting adiuvante. Trattamenti attivi nella seconda linea sono le antracicline, il taxolo settimanale e l'ormonoterapia con progestinici o inibitori dell'aromatasi con tassi di risposta del 10-15% e mediane di PDS di circa 4 mesi. Una speranza sembra arrivare dall'immunoterapia specie per i tumori dell'endometrio con instabilità dei microsatelliti (MSI) o polimutati (POLE) associati alla sindrome di Lynch. All'ultimo congresso americano di oncologia medica (ASCO 2016) sono stati presentati i risultati di uno studio di fase II su 24 pazienti affette da carcinoma dell'endometrio recidivato e/o metastatico, tutte pretrattate con mediamente due precedenti linee di chemioterapia e radioterapia, sottoposte a monoterapia con pembrolizumab 10 mg/kg ogni 2 settimane fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile.¹⁷ Lo studio ha dimostrato un tasso di risposte obiettive al trattamento del 13%, con un duraturo clinical benefit di mediamente 25 mesi nel 46% della popolazione trattata. Sono in corso studi randomizzati che combinano anti-PD e PD-L1 alla chemioterapia con carboplatino-paclitaxel nel trattamento della prima linea metastatica di carcinoma dell'endometrio.

Il trattamento di scelta dei sarcomi dell'utero è rappresentato dall'isterectomia, mentre non abbiamo dati che l'annessiectomia bilaterale aumenti la sopravvivenza (sebbene il 40%-70% dei leiomioidi sarcomi esprima recettori per estrogeni e progesterone) per cui in donne in età premenopausale l'annessiectomia non è mandatoria. Il morcellamento dell'utero durante l'isterectomia laparoscopica è un fattore prognostico negativo per la sopravvivenza tanto che la FDA e la Società Italiana di Ginecologia Oncologica si sono espresse controindicando l'uso della chirurgia laparoscopica nel trattamento dei miomi uterini. La linfadenectomia non è generalmente raccomandata visto il basso rischio di metastasi linfonodali, ma l'asportazione di linfonodi sospetti o aumentati di volume è obbligatoria durante l'intervento di citoreduzione.¹⁸ Il leiomioidi sarcoma è ritenuto un sarcoma di alto grado con una prognosi generalmente sfavorevole (il rischio di recidiva anche nel tumore allo stadio I confinato all'utero supera il 50%); inoltre in circa 1/3 dei tumori apparentemente in stadio I è presente malattia extrauterina, per cui una TC o una PET postoperatoria è necessaria prima di ogni decisione sulla strategia adiuvante. Per le pazienti senza evidenza di malattia dopo l'isterectomia per leiomioidi sarcomi confinati all'utero (stadio I) non c'è evidenza che un trattamento adiuvante migliori la prognosi; la radioterapia non ha dimostrato di impattare né sul controllo locale di malattia né sulla sopravvivenza e pertanto non vi è indicazione a proporla. Per l'elevato rischio di recidiva anche nello stadio iniziale e l'assenza di efficacia della radioterapia nel controllo della recidiva, da più parti si fa strada l'idea che il trattamento sistemico vada proposto nelle pazienti ad alto rischio. Studi di fase II, non controllati, suggerirebbero un allungamento della sopravvivenza libera da progressione (PFS) nelle pazienti trattate con chemioterapia adiuvante ma nessun livello di evidenza 1 derivante da studi prospettici randomizzati ha definitivamente chiarito se esista un ruolo per la chemioterapia adiuvante nel leiomioidi sarcoma confinato all'utero.¹⁹

Nelle pazienti con malattia localmente avanzata e completamente resecata chirurgicamente, le opzioni variano dalla sola osservazione (con trattamento alla ripresa di malattia) alla radioterapia, alla terapia ormonale, alla chemioterapia adiuvante. In questi casi la decisione sul tipo di strategia deriva da un algoritmo decisionale che si basa fondamentalmente sul rapporto rischi/benefici dei trattamenti e che tiene conto della preferenza della paziente, della sua età e comorbidità, oltre che di caratteristiche proprie della malattia come lo stato recettoriale, il grado e le sedi della malattia. Uno studio francese recentemente pubblicato stabilisce che la chemioterapia postoperatoria in aggiunta alla radioterapia in pazienti con sarcomi uterini stadio I-III migliora la sopravvivenza libera da progressione a 3 anni rispetto alla sola radioterapia (41 vs 55%, $p = 0,048$) senza modificare la sopravvivenza (81% vs 69% nel braccio sperimentale e standard rispettivamente, $p = 0,41$); questa è al momento l'unica evidenza randomizzata sull'utilità della chemioterapia adiuvante nei sarcomi uterini.¹⁹

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

Recentemente l'EMA ha approvato in maniera condizionata l'utilizzo dell'anticorpo anti recettore per il fattore di crescita piastrinico, olaratumab, in combinazione alla doxorubicina per il trattamento della prima linea dei sarcomi metastatici dei tessuti molli antracicline naive, sulla base di uno studio randomizzato di fase II verso doxorubicina in monoterapia che ha documentato un significativo aumento della PFS (6,6 mesi vs 4,1 mesi) e della OS (26,5 mesi vs 14,7 mesi) per il trattamento sperimentale e il braccio standard rispettivamente.²⁰ Lo studio confrimatorio randomizzato di fase III è in corso e i risultati saranno disponibili nel 2020.

Recenti evidenze scientifiche suggeriscono che possa esistere una maggiore o minore sensibilità ai farmaci rispetto alle singole istologie dei sarcomi: in questa visione l'ifosfamide e il taxotere sembrerebbero meno attivi nei leiomiomasarcomi uterini della gemcitabina e delle antracicline.¹⁷ Uno studio randomizzato recentemente pubblicato che ha confrontato la trabectedina con la dacarbazina nel trattamento di seconda linea dei lipo e leiomiomasarcomi metastatici, ha riportato un significativo vantaggio in termini di PFS (4,2 vs 1,5 mesi) per la trabectedina.²¹

Contrariamente a queste osservazioni lo studio randomizzato, che confrontava la combinazione adriamicina-ifosfamide verso una chemioterapia basata sulla istologia nei sarcomi dei tessuti molli, non ha dimostrato un vantaggio per il braccio sperimentale confermando ifosfamide-adriamicina quale trattamento standard nella terapia di prima linea dei sarcomi dei tessuti molli.²²

L'aggiunta di bevacizumab alla combinazione di gemcitabina-taxotere nel trattamento di prima linea della malattia metastatica non si è tradotta in un miglioramento della PFS, dell'OS e del RR rispetto alla sola chemioterapia.²³ L'ormonoterapia con inibitori dell'aromatasi può rappresentare un'opzione terapeutica per i leiomiomasarcomi a decorso indolente che esprimono recettori per estrogeni e/o progesterone. La metasta-

sectomia della recidiva di malattia, a condizione che garantisca l'asportazione totale del tumore, sembra impattare sulla sopravvivenza specie nelle lesioni singole (polmonari prevalentemente) o di numero limitato e con lunghi intervalli liberi da malattia. Non abbiamo dati sulla opportunità di un trattamento adiuvante dopo metastasectomia, per cui in casi di completa radicalità l'approccio più condiviso è di sola osservazione.²⁴

Il carcinosarcoma, il secondo per frequenza dopo il leiomiosarcoma tra i sarcomi uterini, è oggi ritenuto un tumore epiteliale indifferenziato e non più una neoplasia con una componente bifasica epiteliale e mesenchimale. Essendo tumori con elevato rischio di metastatizzazione peritoneale e linfonodale, l'approccio chirurgico deve prevedere oltre a isterectomia e annessiectomia bilaterale, omentectomia e stadiazione completa di peritoneo e retroperitoneo. Essendo ritenuti tumori endometriali ad alto rischio di tipo 2, rispetto ai quali hanno però una prognosi peggiore, il trattamento chemioterapico adiuvante è mandatorio anche al primo stadio di malattia e le opzioni chemioterapiche di prima linea comprendono la combinazione cisplatino-ifosfamide o carboplatino-paclitaxel. La radioterapia sembra avere un ruolo nel controllo locale di malattia in quanto riduce la recidiva locale, ma non impatta sulla sopravvivenza; questo dato però non è confermato in tutti gli studi e il suo utilizzo dovrebbe essere discusso con la paziente in un rapporto rischi/benefici del trattamento.²⁵

Il sarcoma dello stroma endometriale (ESS) di basso grado rappresenta il 20% circa dei sarcomi uterini; è una neoplasia a comportamento clinico indolente con sopravvivenze a 5 anni riportate >90%. Tipicamente è caratterizzato dalla traslocazione cromosomiale t(7:17)(p15;q21), che dà origine ad un gene di fusione JAZF1/JJAZ1. L'isterectomia è il trattamento di scelta e, sebbene gli ESS siano ritenuti tumori ormonosensibili (esprimono recettori per estrogeni e/o progesterone in circa il 100% dei casi), dati recenti sembrano non attribuire un ruolo terapeutico all'annessiectomia, che può essere omessa nelle pazienti giovani a basso rischio. Il ruolo della linfoadenectomia è controverso: sebbene siano ritenute neoplasie con uno spiccato linfotropismo, il rischio di metastasi linfonodali varia negli studi dal 7 al 19% e, inoltre, la linfoadenectomia sistematica non sembra conferire un vantaggio terapeutico, per cui oggi la linfoadenectomia di routine non è indicata tranne in casi di linfonodi sospetti o ingranditi.²⁶ Il trattamento adiuvante è non del tutto definito: la radioterapia sembra impattare minimamente sul controllo locale di malattia e per niente sulla sopravvivenza, per cui non c'è indicazione ad un trattamento radioterapico adiuvante in queste pazienti.²⁶ Per l'elevata presenza di recettori per estrogeni e progesterone e la buona tollerabilità delle terapie ormonali, in alcuni centri si consiglia la terapia ormonale con progesterone e inibitori dell'aromatasi (per 2 anni) nelle pazienti con ESS dopo chirurgia radicale, anche alla luce di dati recenti che documentano una riduzione del tasso di recidiva e un trend (non significativo) di miglioramento della sopravvivenza nelle pazienti trattate rispetto al braccio di sola osservazione. Nelle pazienti con malattia metastatica e in quelle con recidiva (la recidiva può intervenire nel 36-56% delle pazienti in stadio iniziale ad un tempo variabile di 9-65 mesi), vista la natura indolente della malattia, una citoriduzione ottimale seguita da una ormonoterapia adiuvante sembra conferire un vantaggio di sopravvivenza. La chemioterapia rimane un'opzione di rescue nelle pazienti ormono-non responsive al fallimento di ogni strategia ormonale; i farmaci più utilizzati sono doxorubicina ± dacarbazina con possibilità di risposta del 18-20%.²⁷

I sarcomi stromali di alto grado sono caratterizzati dalla proteina di fusione YWHAE-FAM22 che conferisce al sarcoma le caratteristiche di una malattia di alto grado con un comportamento clinico più aggressivo per il quale si suggerisce un trattamento chemioterapico con gli stessi farmaci attualmente utilizzati nei sarcomi indifferenziati dei tessuti molli.¹⁸⁻²⁰

I sarcomi indifferenziati sono tumori ad elevata aggressività. La chirurgia citoreducente (istero-annessiectomia bilaterale) seguita da chemioterapia è la strategia di scelta. La scelta del trattamento chemioterapico segue le stesse indicazioni dei sarcomi indifferenziati dei tessuti molli.²⁸

L'adenosarcoma uterino rappresenta il 5% dei sarcomi uterini; è un tumore caratterizzato da una componente epiteliale benigna e una componente stromale che è generalmente rappresentata dal sarcoma stromale di basso grado, sebbene vi siano forme con componenti omologhe o eterologhe di sarcomi di alto grado. Quando la componente sarcomatosa è superiore al 25% (*sarcomatous overgrowth*), questi tumori, che normalmente si comportano come sarcomi di basso grado a comportamento indolente, esprimono una caratteristica di maggiore aggressività che si associa ad una prognosi infausta di malattia. La chirurgia (istero-annessiectomia bilaterale) rappresenta il trattamento di scelta. Il rischio di metastasi linfonodali è di circa il 3% e pertanto una linfadenectomia sistematica non è richiesta.²⁵ Fattori di rischio per la recidiva sono rappresentati dalla infiltrazione miometriale profonda (rischio di recidiva 25%), dalla invasione linfovaskolare, dalla *sarcomatous overgrowth* (rischio di recidiva 44%), dalla diffusione di malattia fuori dall'utero (rischio di recidiva 25%) e dalla presenza di una componente eterologa nel tumore primitivo.²⁷ Dato che nella maggior parte dei casi la componente stromale è rappresentata dall'ESS, la gestione della malattia adiuvante (in presenza di fattori di rischio)/metastatica in queste pazienti è simile a quella degli ESS, mentre nelle pazienti in cui è documentata una *sarcomatous overgrowth*, la chemioterapia è ritenuta la strategia di scelta con farmaci e schedule simili a quelli utilizzati per i sarcomi indifferenziati.²⁹

BIBLIOGRAFIA

1. Tavassoli FA, Devilee P (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon, 2003.
2. Cirisano FD Jr, Robboy SJ, Dodge RK, et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000; 77:55-65.
3. De Fusco PA, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, et al. Endometrial stromal sarcoma: review of Mayo Clinic experience, 1945-1980. *Gynecol Oncol* 1989; 35:8-14.
4. Li H, Wang J, Ma X, Sklar J. Gene fusions and RNA trans-splicing in normal and neoplastic human cells. *Cell Cycle* 2009; 8:218-22.
5. Dinh TV, Slavin RE, Bhagavan BS, et al. Mixed müllerian tumors of the uterus: a clinicopathologic study. *Obstet Gynecol* 1989; 74:388-92.
6. Uehara T, Onda T, Togami S, et al. Prognostic impact of the history of breast cancer and of hormone therapy in uterine carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22:280-5.
7. AIRTUM Working Group. I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza. *Epidemiol Prev* 2017; 41 [2 Suppl. 1].
8. AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. *Epidemiol Prev* 2014; 38 [6 Suppl. 1]:1-144.

9. Osservatorio nazionale Screening. <http://www.osservatorionazionalecreening.it/content/i-numeri-degli-screening>
10. Janda M, GebSKI V, Davies LC, et al. Effect of Total laparoscopic Hysterectomy vs Total Abdominal Hysterectomy on Disease Free Survival among women with stage I endometrial cancer: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 28:1224-33.
11. May K, Bryant A, Dickinson HO, et al. Lymphadenectomy for the management of endometrial cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 (1): Review.
12. Lin H, Ding Z, Kota VG, et al. Sentinel lymph node mapping in endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017; doi: 10.18632/oncotarget.16662. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 28410225.
13. Nout RA, Smit VT, Putter H, et al. PORTEC Study Group. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomized trial. *Lancet* 2010; 375:816-23.
14. McMeekin DS, Filiaci G, Aghajanian C, et al. GOG 249: a randomized phase III trial of pelvic radiation therapy versus vaginal cuff brachytherapy followed by paclitaxel/ carboplatin chemotherapy in patients with high-risk, early stage endometrial cancer: a Gynecologic Oncology Group Trial. 45° Annual Meeting of Women's Cancer, SGO2014, Tampa.
15. De Boer SM, Powell ME, MilesShkin L, et al. Adjuvant chemoradiotherapy versus radiotherapy alone for women with high-risk endometrial cancer (PORTEC-3): final results of an international, open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Mar;19(3):295-309.
16. Lorusso D, Ferrandina G, Colombo N, et al. Randomized phase II trial of carboplatin-paclitaxel compared to carboplatin-paclitaxel-bevacizumab in advanced or recurrent endometrial cancer: The MITO END-2 trial. *J Clin Oncol* 2015; 33, [Suppl. 15, Abstr 5502].
17. Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, et al. Pembrolizumab in advanced endometrial cancer: preliminary results of the phase 2 KEYNOTE-028 study. *JCO* 2016; 34 [Abstr 5581].
18. Chiang S, Oliva E. Recent developments in uterine mesenchymal neoplasms. *Histopathology.* 2013; 62:124-37.
19. Reichardt P. The treatment of uterine sarcomas. *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl. 10):151-7.
20. Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *Lancet* 2016; 388 (10043):488-97.
21. Casali PG. Histology-and non-histology-driven therapy for treatment of soft tissue sarcomas. *Ann Oncol* 2012; [Suppl. 10]:167-9.
22. Gronchi A, Ferrari S, Quagliuolo V, et al. Histotype-tailored neoadjuvant chemotherapy versus standard chemotherapy inpatients with high-risk soft-tissue sarcomas (ISG-ST5 1001): an international, open-label, randomised, controlled, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):812-822.
23. Hensley ML, Miller A, O'Malley DM, et al. Randomized phase III trial of gemcitabine plus docetaxel plus bevacizumab or placebo as first-line treatment for metastatic uterine leiomyosarcoma: an NRG Oncology/ Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2015; 33 (10):1180-5.
24. Tropé CG, Abeler VM, Kristensen GB. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review. *Acta Oncol* 2012; 51:694-705.
25. Shah SH, Jagannathan JP, Krajewski K, et al. Uterine sarcomas: then and now. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 199:213-23.
26. Sampath S, Gaffney DK. Role of radiotherapy treatment of uterine sarcoma. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:761-72.
27. García-Martínez E, Egea Prefasi L, García-Donas J, et al. Current management of uterine sarcomas. *Clin Transl Oncol* 2011; 13:307-14.
28. Naaman Y, Shveiky D, Ben-Shachar I, et al. Uterine sarcoma: prognostic factors and treatment evaluation. *Isr Med Assoc J* 2011;13:76-9.
29. Seddon BM, Davda R. Uterine sarcomas-recent progress and future challenges. *Eur J Radiol* 2011; 78:30-40.

8 Fattori di rischio nella popolazione italiana: alcol

Maria Masocco¹, Valentina Minardi², Benedetta Contoli³, Angelo D'Argenzio⁴, Letizia Sampaolo⁵, Giuliano Carrozzi⁶, Gabriella Farina⁷, Claudia Santangelo⁸, Fabrizio Nicolis⁹

¹ Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità - maria.masocco@iss.it

² Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità - valentina.minardi@iss.it

³ Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità - benedetta.contoli@iss.it

⁴ Dipartimento di Prevenzione, ASL Caserta; Direttore Unità Operativa Complessa "Monitoraggio Rischio Ambientale e Registro Tumori" - angelo.dargenzio@aslcaserta1.it

⁵ Dipartimento di Economia, Università Ca' Foscari, Venezia; Servizio Epidemiologia e Comunicazione del rischio, AUSL Modena - l.sampaolo@ausl.mo.it

⁶ Servizio Epidemiologia e Comunicazione del rischio, AUSL Modena - g.carrozzi@ausl.mo.it

⁷ Direttore del Dipartimento di Oncologia - ASST Fatebenefratelli Sacco Milano gabriella.farina@asst-fbf-sacco.it

⁸ Vivere senza stomaco... si può! - claudia.santangelo@viveresenzastomaco.org

⁹ Direttore Sanitario - IRCCS Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria" Negrar (VR) fabrizio.nicolis@sacrocuore.it

Questo capitolo riporta i risultati della Sorveglianza PASSI che, attraverso indagini campionarie, dal 2008 raccoglie informazioni sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali della popolazione italiana adulta di 18-69 anni connessi all'insorgenza delle malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la loro prevenzione. La raccolta delle informazioni, tramite interviste telefoniche e attraverso un questionario standardizzato, è condotta dalle ASL, coordinate dalle Regioni. L'Istituto Superiore di Sanità ne cura il coordinamento a livello nazionale, garantendo il supporto tecnico-scientifico. Per ulteriori approfondimenti leggere il paragrafo dedicato alla "Fonte e metodologia di PASSI".

Di seguito vengono riportati i dati relativi all'abitudine all'alcol.

Alcol: cosa ci dicono i dati PASSI

Secondo le principali Agenzie Internazionali di salute pubblica, l'alcol è una sostanza tossica e cancerogena, tanto che la IARC (International Agency for Research on Cancer) lo classifica nel gruppo 1 "sicuramente cancerogeno per l'uomo". Il suo consumo prolungato e cronico è associato ad aumentato rischio di cancro e nella genesi dei tumori è correlato con il tumore del fegato ma anche del tumore della mammella, colon-retto, laringe, fegato, esofago cavità orale e faringe (IARC, 2011). Il consumo

di alcol è associato anche a diverse altre malattie croniche, può indurre assuefazione, dipendenza, alterazioni comportamentali, che possono sfociare in episodi di violenza o essere causa di incidenti alla guida o sul lavoro.

Secondo le stime dell'Institute for Health Metrics and Evaluation ad un consumo eccessivo di alcol sarebbero attribuibili 2 milioni e 800mila decessi in tutto il mondo nel 2016 (pari al 5% di tutti i decessi) e complessivamente oltre 17 milioni di anni vissuti con disabilità. In Italia si stima siano responsabili di 41.000 decessi (oltre il 6% di tutti i decessi) e di quasi 168.000 anni vissuti con disabilità.

I rischi di danni alcol-correlati variano in funzione di diversi fattori: la quantità di alcol bevuta abitualmente (consumo medio giornaliero), la quantità assunta in una singola occasione, le modalità e il contesto di assunzione dell'alcol, le caratteristiche individuali, come età, sesso, condizioni patologiche preesistenti, ecc., che determinano una differente suscettibilità agli effetti nocivi dell'alcol. Nell'assunzione di alcol non esiste rischio pari a zero e qualsiasi modalità di consumo comporta un rischio, tanto più elevato quanto maggiore è la quantità di alcol consumata. Tuttavia sono stati individuati livelli e modalità di consumo, che comportano rischi per la salute modesti, tali da poter essere considerati accettabili.

Per quanto riguarda il consumo abituale, diverse istituzioni sanitarie, tra cui il CDC (Centers for Disease Control and Prevention), fissano i livelli soglia in base al numero di unità alcoliche consumate in media al giorno pari a 2 unità alcoliche (UA) in media al giorno per gli uomini (corrispondenti a 60 UA negli ultimi 30 giorni) e 1 unità alcolica in media al giorno per le donne (ovvero a 30 UA negli ultimi 30 giorni) e livelli di consumo al di sopra di queste soglie sono classificati come consumo abituale elevato.

Anche il consumo episodico, ovvero l'assunzione eccessiva di alcol in una singola occasione (*binge drinking*), comporta un sostanziale incremento del rischio per la salute, anche quando non si accompagna ad un consumo abituale elevato. Diverse istituzioni sanitarie, anche il CDC, fissano come livelli soglia da non superare in una sola occasione, 4 UA per gli uomini e 3 UA per le donne. Livelli di consumo al di sopra di queste soglie sono classificati come "consumo *binge*".

Una Unità Alcolica (UA) corrisponde a 12 grammi di etanolo, quantità approssimativamente contenuta in una lattina di birra (330 ml), un bicchiere di vino (125 ml) o un bicchierino di liquore (40 ml), alle gradazioni tipiche di queste bevande.

Anche l'assunzione di bevande alcoliche fuori pasto è considerata modalità di consumo a rischio, perché determina livelli più elevati di alcolemia, a parità di quantità consumate e si associa anche a molteplici effetti nocivi cronici. L'OMS elenca il consumo fuori pasto tra i fattori che determinano un aumento della mortalità, perciò lo include nel calcolo dell'indice *Patterns of drinking score*, che caratterizza sinteticamente il rischio complessivo alcol-correlato.

Come PASSI misura il consumo di alcol

PASSI, con domande che fanno riferimento al consumo di bevande alcoliche nei trenta giorni precedenti l'intervista, stima:

1. il consumo medio giornaliero di bevande alcoliche tramite domande riguardanti

- la frequenza dell'assunzione (espressa in giorni/mese) e il numero di UA assunte in media, nei giorni di consumo;
- il consumo alcolico riguardante l'assunzione in una singola occasione di quantità di alcol superiori alle soglie sopra riportate;
 - la modalità di consumo rispetto ai pasti.

L'indicatore composito definito "consumo alcolico a maggior rischio" include uno o più fra queste tre modalità di consumo alcolico (consumo abituale elevato, consumo episodico eccessivo, consumo fuori pasto) e consente di valutare la quota cumulativa di popolazione con un consumo alcolico non moderato, a rischio per la salute, ovvero la quota di persone che riferiscono, negli ultimi 30 giorni, un "consumo abituale elevato" (>2 UA medie giornaliere per gli uomini; >1 UA per le donne) oppure almeno un episodio di "*binge drinking*" (>4 UA per gli uomini; >3 UA per le donne) oppure un "consumo (esclusivamente o prevalentemente) fuori pasto".

Dalle analisi delle informazioni raccolte da PASSI risulta che tra il 2013 e il 2016 poco meno della metà degli adulti in Italia, fra i 18 e i 69 anni, dichiara di non consumare bevande alcoliche, ma 1 persona su 6 (17%; IC95%: 16.7-17.2%) ne fa un consumo a "maggior rischio" per la salute, per quantità o modalità di assunzione. Questi ultimi sono più frequentemente giovani (fra i 18-24enni la quota sfiora il 35%), uomini (22%) e persone socialmente più avvantaggiate, ovvero senza difficoltà economiche (20%) o con alto livello di istruzione (18%).

Fra le modalità di consumo di alcol a rischio per la salute, le più frequenti sono il consumo *binge drinking* (8.9%; IC95%: 8.8-9.1%;) e il consumo prevalentemente fuori pasto (8.1%; IC95%: 7.9-8.3%), meno frequente fra la popolazione risulta il consumo abituale elevato (3.4%; IC95%: 3.3-3.5%).

Il consumo di alcol a "maggior rischio" resta prerogativa dei residenti nel Nord Italia, in particolare nelle P.A. di Bolzano e Trento, di Friuli Venezia Giulia e Veneto dove si registrano le percentuali più alte^{Figura 39}. Anche il consumo *binge* è prerogativa del Nord Italia (dove si registra anche un aumento dal 2010) e in particolare del Nord Est. Nel Sud il Molise e la Sardegna sono le Regioni dove la percentuale di consumatori di alcol a "maggior rischio" è più alta della media nazionale e in Molise si registra una quota di *binge drinkers*, fra le più alte.

Gli andamenti temporali mostrano una riduzione del consumo di alcol abituale elevato, dal Nord al Sud del Paese, mentre continua ad aumentare la quota di consumatori *binge* e in particolare nelle regioni settentrionali.

Preoccupante il numero di persone che assumono alcol, pur avendo una controindicazione assoluta come i pazienti con malattie del fegato fra i quali quasi 1 persona su 2 (47%; IC95% 43.9-49.3%) ne fa un consumo a "maggior rischio".

Definizioni operative degli indicatori PASSI

- Difficoltà economiche:** sono riferite dall'intervistato che risponde alla domanda a risposta chiusa "Con le risorse finanziarie a sua disposizione (da reddito proprio o familiare) come arriva a fine mese?"

2. **Titolo di studio:** è riferito dall'intervistato che risponde alla domanda a risposta chiusa "Quale è il suo titolo di studio?"

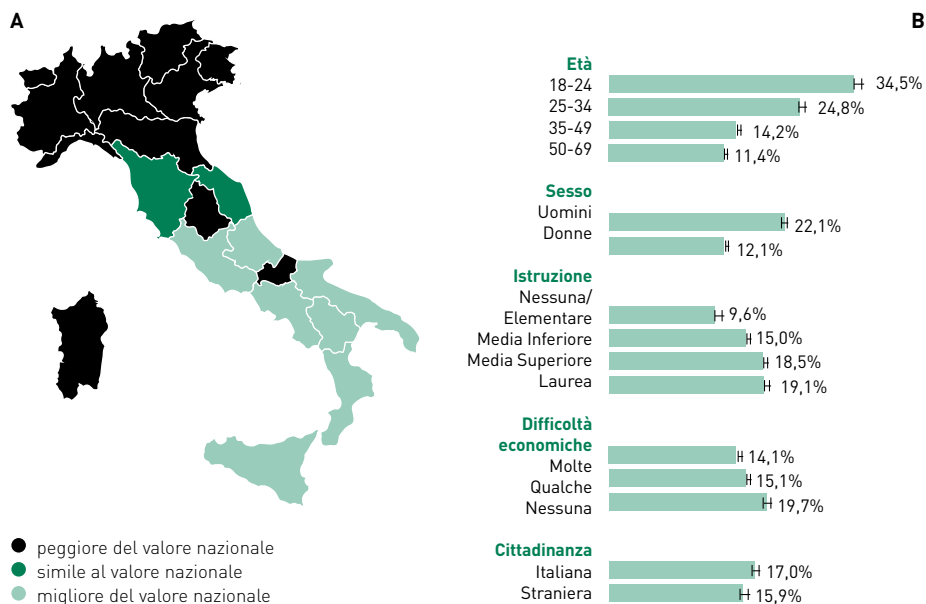


FIGURA 39. La prevalenza di consumatori a maggior rischio Italia per regione di residenza (A) e per caratteristiche sociodemografiche (B). Prevalenze medie annue di quadriennio. Dati PASSI 2013-2016

BIBLIOGRAFIA

1. Australian National Health and Medical Research Council (NHMRC). Australian guidelines to reduce health risks from drinking alcohol. 2009
2. Istituto nazionale di ricerca per gli alimenti e la nutrizione: linee guida per il consumo di alcol.

Relazione del Ministro della Salute al Parlamento sugli interventi realizzati ai sensi della Legge 30.3.2001 N. 125 "Legge quadro in materia di alcol e problemi alcol correlati - http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2724_allegato.pdf

9 Fattori di rischio nella popolazione italiana: fumo

Maria Masocco¹, Valentina Minardi², Benedetta Contoli³, Angelo D'Argenzio⁴, Letizia Sampaolo⁵, Giuliano Carrozzi⁶, Paola Mosconi⁷, Alessandro Comandone⁸, Fabrizio Nicolis⁹

¹ Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità - maria.masocco@iss.it

² Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità - valentina.minardi@iss.it

³ Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità - benedetta.contoli@iss.it

⁴ Dipartimento di Prevenzione, ASL Caserta; Direttore Unità Operativa Complessa "Monitoraggio Rischio Ambientale e Registro Tumori" - angelo.dargenzio@aslcaserta1.it

⁵ Dipartimento di Economica, Università Ca' Foscari, Venezia; Servizio Epidemiologia e Comunicazione del rischio, AUSL Modena - l.sampaolo@ausl.mo.it

⁶ Servizio Epidemiologia e Comunicazione del rischio, AUSL Modena - g.carrozzi@ausl.mo.it

⁷ IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" Milano - paola.mosconi@marionegri.it

⁸ Direttore SC di Oncologia - Ospedale Humanitas Gradenigo Torino
alessandro.comandone@gradenigo.it

⁹ Direttore Sanitario - IRCCS Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria" Negrar (VR)
fabrizio.nicolis@sacrocuore.it

Questo capitolo riporta i risultati della Sorveglianza PASSI che, attraverso indagini campionarie, dal 2008 raccoglie informazioni sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali della popolazione italiana adulta di 18-69 anni connessi all'insorgenza delle malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la loro prevenzione. La raccolta delle informazioni, tramite interviste telefoniche e attraverso un questionario standardizzato, è condotta dalle ASL, coordinate dalle Regioni. L'Istituto Superiore di Sanità ne cura il coordinamento a livello nazionale, garantendo il supporto tecnico-scientifico. Per ulteriori approfondimenti leggere il paragrafo dedicato alla "Fonte e metodologia di PASSI".

Di seguito vengono riportati i dati sul fumo.

Fumo: cosa ci dicono i dati PASSI

Il fumo di tabacco è responsabile di molte malattie gravi, come tumori, malattie cerebro-cardiovascolari (ictus, infarto) e malattie respiratorie (enfisema, asma e broncopolmonite cronica ostruttiva). L'istituto americano *Institute for Health Metrics and Evaluation* ha calcolato che nel 2016 il consumo di tabacco sia stato responsabile di oltre 7 milioni di decessi in tutto il mondo (ovvero il 13% di tutte le persone decedute), e sia stato causa di 23 milioni di anni vissuti con disabilità. Inoltre, ha calcolato che

il fumo passivo sia stato responsabile di quasi 884mila decessi e di 3 milioni di anni vissuti con disabilità. In Italia sono attribuibili al fumo circa 93mila morti (cioè, il 14% di tutte le persone decedute) e oggi il fumo di tabacco rappresenta la prima causa di perdita di anni di vita in buona salute.

Il fumo di tabacco è riconosciuto essere fortemente associato ai tumori del polmone, ma anche a quelli del cavo orale e gola, esofago, pancreas, colon, vescica, prostata, rene, seno, ovaie e di alcuni tipi di leucemie.

La *Sorveglianza PASSI* studia la prevalenza di fumatori (cioè il numero di soggetti che fuma rispetto al numero totale dei soggetti della popolazione di riferimento) nella popolazione adulta italiana di 18-69 anni, cogliendo differenze per maschi e femmine, fasce di età, area geografica di residenza, ma anche per caratteristiche socioeconomiche, come istruzione, difficoltà economiche o condizione professionale.

Dai dati PASSI relativi al periodo 2013-2016 emerge che, in Italia, una persona su 4 fuma (26.4%; IC95%: 26.1-26.7%) e una su 6 è un ex-fumatore (17.9%; IC95%: 17.6-18.1%).

Il fumo di sigaretta è più frequente negli uomini (30.8% IC95%: 30.3 -31.2%) rispetto alle donne (22.1% IC95%: 21.7-22.5%), nella classe di età centrale di 25-34enni (25.3% IC95%: 30.8-32.4%) e nelle classi più svantaggiate, per istruzione ma in partico-

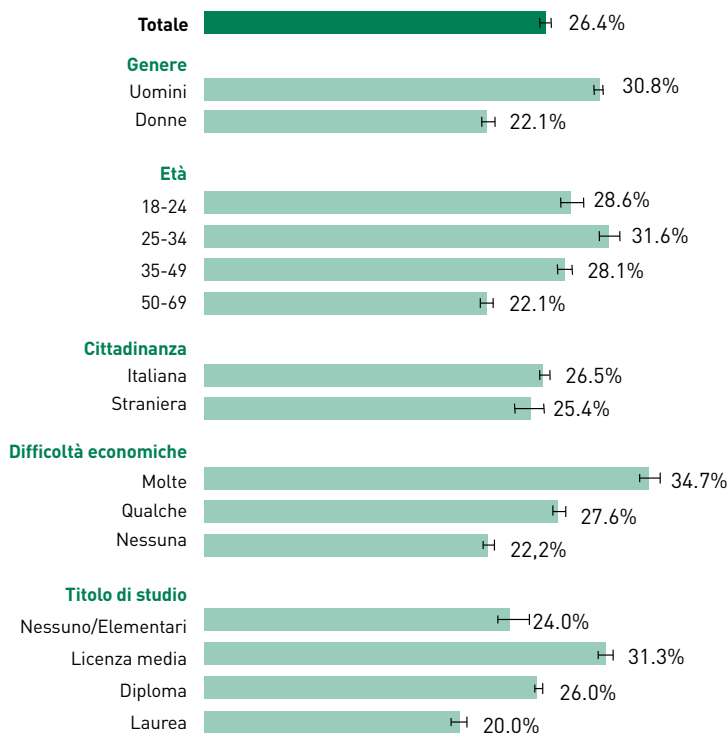


FIGURA 40. La prevalenza di fumo in Italia per caratteristiche sociodemografiche. Dati PASSI 2013-2016. Prevalenze medie annue di quadriennio e relativi Intervalli di Confidenza al 95%

lare per difficoltà economiche (34.7% IC95%: 33.8-35.6%, fra coloro che riferiscono di avere molte difficoltà economiche).^{Figura 40}

Il consumo medio giornaliero è di circa 12 sigarette, tuttavia un fumatore su quattro consuma più di un pacchetto, è cioè considerato un forte fumatore. Le regioni con più alta percentuale di fumatori sono le Regioni del Centro-Sud, come Umbria, Abruzzo, Lazio, e Campania.^{Figura 41}

La quota di ex fumatori cresce all'avanzare dell'età (non perché si smette di fumare andando avanti con l'età ma solo perché è più facile intercettare ex fumatori guardando ai gruppi più anziani, poichè vanno cumulandosi), è maggiore fra le persone economicamente più agiate, fra i cittadini italiani rispetto agli stranieri e fra i residenti nelle Regioni settentrionali.

Definizioni operative degli indicatori PASSI

1. **Non fumatore** è una persona che dichiara di aver fumato nella sua vita meno di 100 sigarette (5 pacchetti da 20) e di non essere attualmente fumatore.
2. **Fumatore (secondo la definizione dell'Oms)** è una persona che dichiara di aver

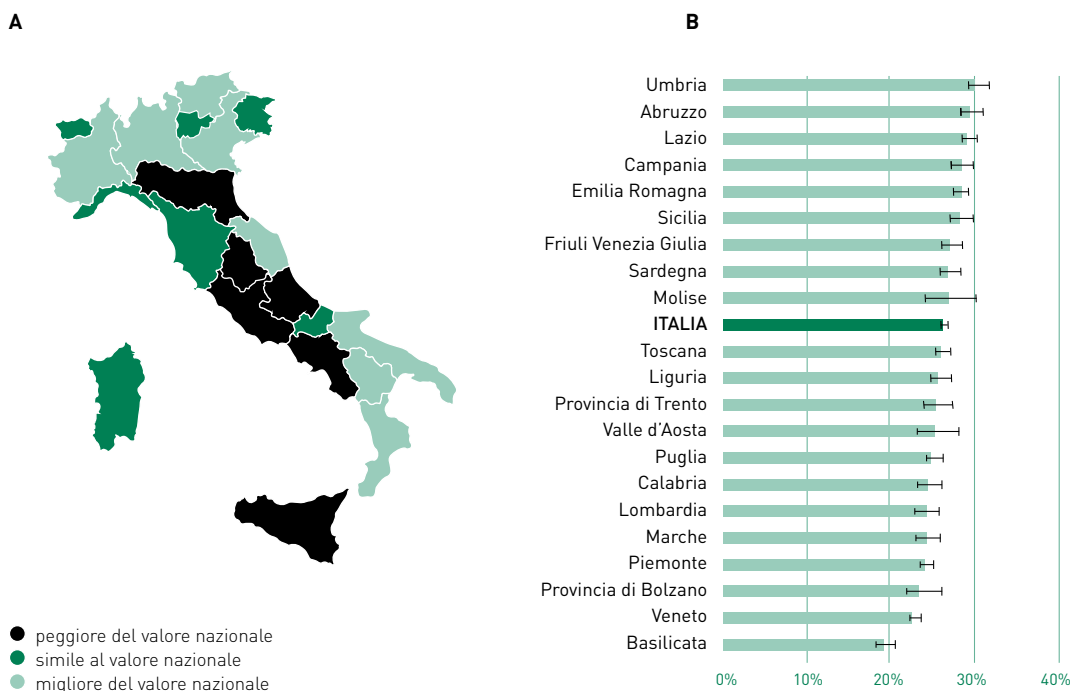


FIGURA 41. Distribuzione dei fumatori per regione di residenza rispetto al valore nazionale, suddivisione geografica (A) e in percentuale (B). Dati standardizzati per età. Tali dati consentono un corretto confronto fra regioni con diverse strutture delle popolazioni per età. Dati PASSI 2013-2016

fumato nella sua vita almeno 100 sigarette (5 pacchetti da 20) e di essere fumatore al momento dell'intervista o di aver smesso di fumare da meno di 6 mesi.

3. **Ex fumatore** è una persona che dichiara di aver fumato nella sua vita almeno 100 sigarette (5 pacchetti da 20), di NON essere fumatore al momento dell'intervista e di aver smesso di fumare da più di 6 mesi.
4. **Difficoltà economiche:** sono riferite dall'intervistato che risponde alla domanda a risposta chiusa "Con le risorse finanziarie a sua disposizione (da reddito proprio o familiare) come arriva a fine mese?"
5. **Titolo di studio:** è riferito dall'intervistato che risponde alla domanda a risposta chiusa "Quale è il suo titolo di studio?"

Note di approfondimento

La raccolta in continuo su 12 mesi dell'anno dei dati PASSI e la possibilità di disporre di campioni numericamente importanti della popolazione generale, rendono possibili analisi stratificate e l'uso di modelli matematici per l'analisi dei dati negli anni. Queste analisi consentono di cogliere cambiamenti di breve periodo e tendenze differenti fra sottogruppi della popolazione. Tutte informazioni utili per programmare in modo efficiente interventi contro il tabagismo mirati a gruppi specifici di popolazione e per prevedere il numero di nuovi casi di tumori correlati agli stili di vita, cioè il numero di nuovi casi che si diagnosticheranno. Analizzando i dati dal 2008, si conferma il calo della prevalenza di fumo in Italia che si osserva ormai da almeno trent'anni. La riduzione in questo ultimo decennio va dal 30% nel 2008 al 26% nel 2016 ed è statisticamente significativa da Nord a Sud, sia fra gli uomini che fra le donne e mediamente in tutte le classi di età. ^{Figura 42}

Tuttavia un'analisi stratificata, per genere (maschi e femmine) e per area di residenza ed età, mette in luce alcune importanti differenze fra gruppi della popolazione. Questa riduzione non riguarda in egual misura le diverse generazioni, non è analoga fra uomini e donne, non è sempre statisticamente significativa, anzi in alcuni gruppi della popolazione, in alcune aree del Paese, si osserva addirittura un aumento della prevalenza dei fumatori. ^{Figura 43}

Fra gli uomini, la quota maggiore di fumatori si registra fra i più giovani, con meno di 35 anni, più elevata fra 25-34enni rispetto ai giovanissimi di 18-24 anni. È la diminuzione di fumatori in queste classi di età che determina principalmente il calo di prevalenza dei fumatori in Italia. Nelle altre classi di età non vi sono grandi cambiamenti; la quota di fumatori fra i 35-49enni e fra i 50-69enni resta pressoché stabile e risulta significativamente in calo solo fra i residenti del Sud, fra i quali tuttavia, all'inizio del periodo di osservazione, la quota di fumatori era eccezionalmente elevata (arrivando anche al 45% fra i 25-34enni) mentre negli ultimi anni la percentuale assoluta di fumatori al Sud in queste fasce d'età (35-49 e 50-69) si allinea a quella delle altre aree geografiche.

Anche fra le donne la quota di fumatrici più alta è fra le più giovani, con meno di 35 anni, senza rilevanti distinzioni fra le 18-24enni e le 25-34enni. Come per gli uomini resta pressoché stabile la prevalenza di fumatrici nelle classi di età più mature, in particolare fra le 50-69enni, mentre i cambiamenti più rilevanti si registrano fra le donne con meno di 35 anni, come auspicabile. Nel Centro Italia si osserva una riduzio-

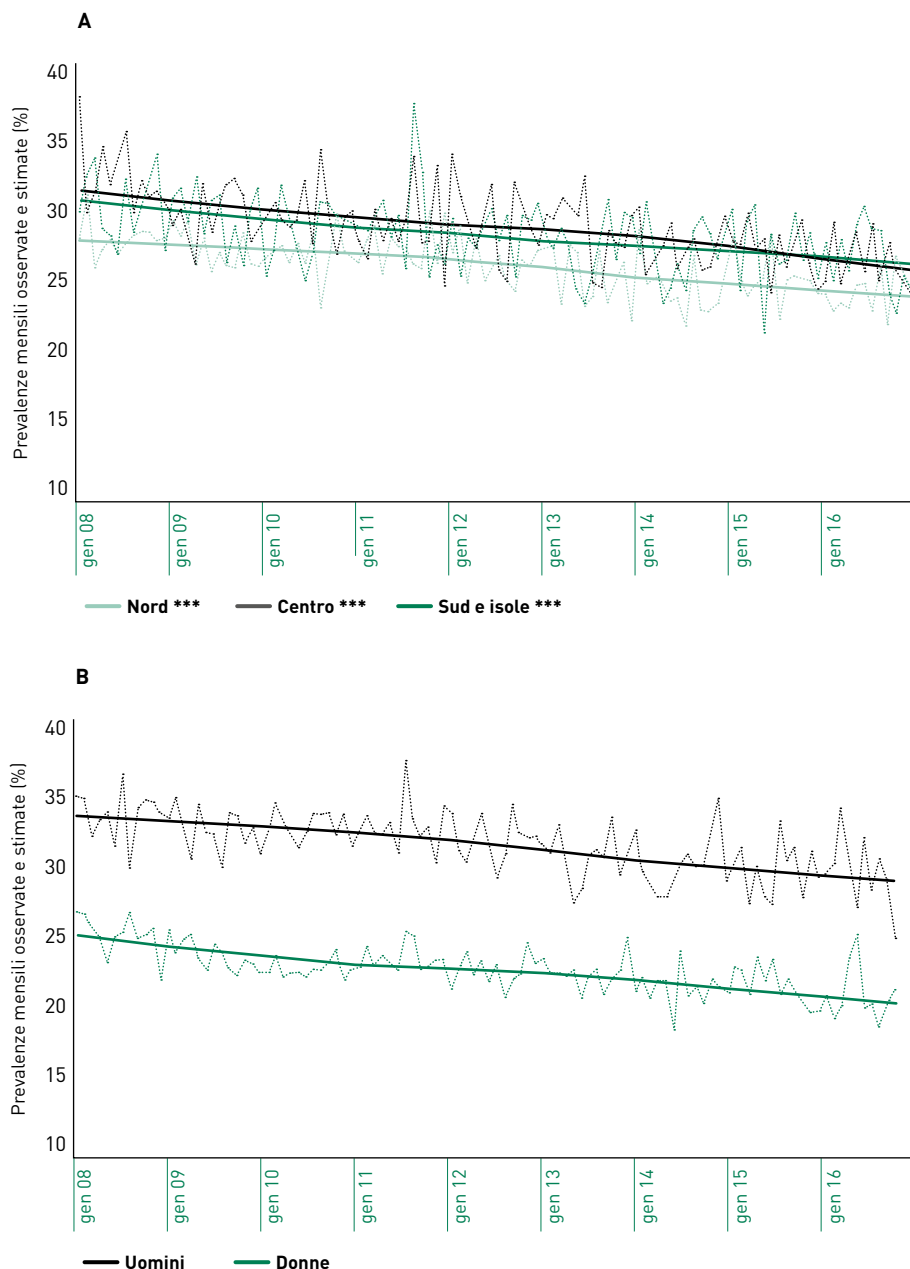
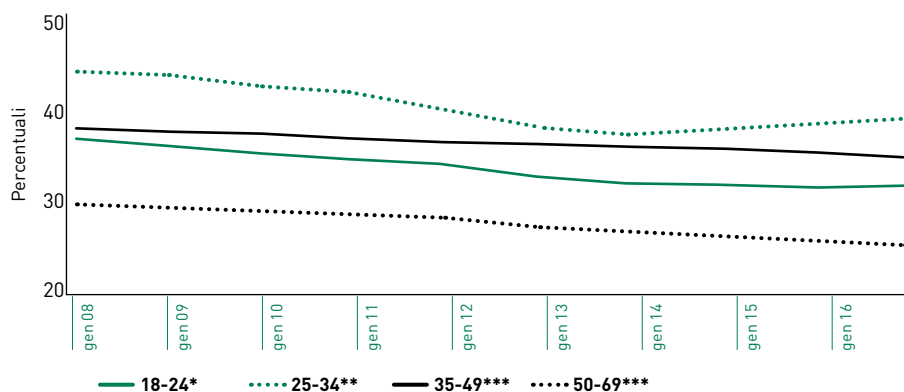


FIGURA 42. Prevalenza di fumatori (quota di fumatori) adulti in Italia per area geografica di residenza (A) e per genere (B): andamento nel tempo. Dati PASSI 2008-2016. Prevalenze mensili osservate e stimate da modelli di serie storiche (LOWESS - locallyweightedscatterplotsmoothing).

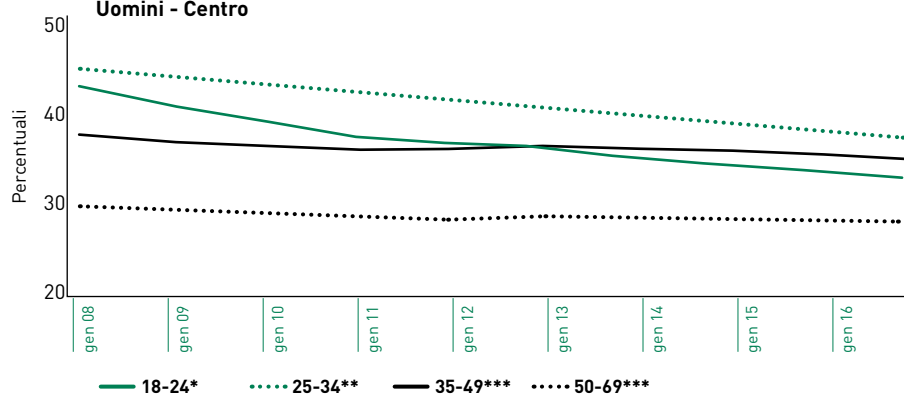
*** $p < 0.001$ Cochrane-Orcutt test



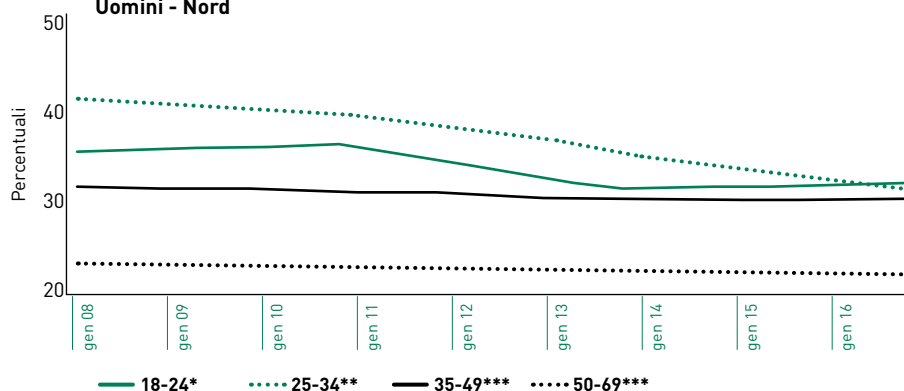
Uomini - Sud e Isole



Uomini - Centro



Uomini - Nord



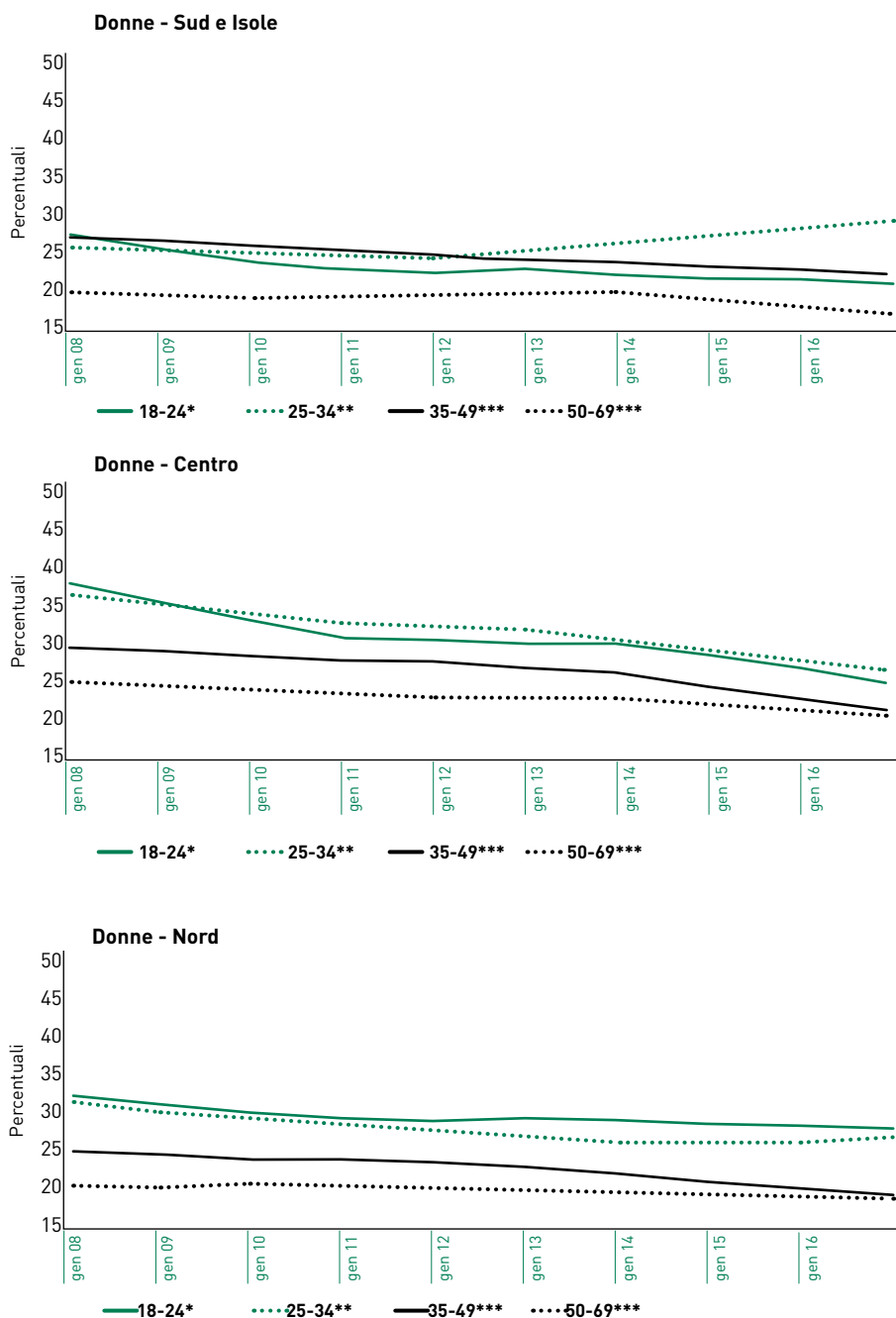


FIGURA 43. Tendenze nel tempo della prevalenza di fumatori adulti per genere, classe di età e area di residenza in Italia. Dati PASSI 2008-2016. Prevalenze stimate da modelli di serie storiche (LOWESS - locally weighted scatter plots smoothing)

*** $p < 0.001$; ** $p = 0.001$; * $p = 0.01$ Cochrane-Orcutt test

ne costante del numero di fumatrici ad ogni età. Al Nord si registra una preoccupante stazionarietà dell'abitudine al fumo nelle giovanissime 18-24enni, che non accenna a ridursi ed è maggiore di quella fra le 25-34enni, indicando un aumento del fumo fra le nuove generazioni. Il dato più allarmante si registra al Sud, con un significativo aumento delle fumatrici fra le 25-34enni e una sostanziale stazionarietà della prevalenza di fumo nelle nuove generazioni di 18-24enni, che rendono oggi la prevalenza di fumo fra le donne del Sud Italia simile a quella registrata nel resto del Paese.

Conclusioni

Il quadro che emerge dall'analisi PASSI sul fumo di tabacco descrive un fenomeno in calo, ovunque nel Paese, sia fra gli uomini che fra le donne, in ogni fascia di età. Analizzando i dati emerge che:

1. prevalenza fumo maschile e prevalenza fumo femminile: i dati registrano un calo statisticamente significativo, sia fra gli uomini sia fra le donne;
2. se si guarda al fumo maschile per classi di età, in tutte e tre le classi c'è un calo statisticamente significativo, anche se con ritmi diversi;
3. se si guarda al fumo femminile per classi di età, in tutte e tre le classi c'è un calo statisticamente significativo, anche se con ritmi diversi;
4. se si guarda al fumo totale (maschi + femmine; tutte le classi di età) per ripartizione geografica, in ogni area del Paese c'è un calo significativo.

Tuttavia non mancano elementi su cui porre attenzione o veri e propri campanelli d'allarme che è necessario tener presente per un'efficace programmazione delle iniziative di contrasto al tabagismo:

- A. le generazioni di giovani adulti sono e restano quelle più esposte all'abitudine al fumo;
- B. le generazioni più mature, che hanno già decenni di esposizione agli effetti del fumo di tabacco, sono le più restie al cambiamento e abbandonano difficilmente questa cattiva abitudine;
- C. fra le donne giovanissime di 18-25anni c'è una preoccupante stazionarietà del fenomeno;
- D. nelle giovani donne che vivono nelle regioni del Sud si intravede, negli ultimi anni, un preoccupante aumento di fumatrici tale da annullare il loro storico vantaggio, per bassa prevalenza di fumo, rispetto alle donne delle regioni del Centro-Nord;
- E. il quadro che emerge dal Sud del Paese è preoccupante per l'alta prevalenza di fumo fra gli uomini di tutte le età e l'aumento che si intravede fra le donne, che vanno ad aggiungersi all'alta prevalenza di altri fattori di rischio (quali sedentarietà e obesità) e a una bassa copertura (principalmente dovuta ad una scarsa offerta) degli screening oncologici per la diagnosi precoce del tumore della cervice uterina, mammario e del colon-retto;
- F. la riduzione della prevalenza di fumatori si osserva anche nelle diverse classi sociali, ma si ampliano le differenze sociali a sfavore delle classi più povere, fra le quali la prevalenza di fumo è più elevata e la riduzione è stata meno rilevante.

Note metodologiche

I dati di prevalenza presentati in questo capitolo si riferiscono alla percentuale media annua di fumatori nella popolazione, stimata su un campione di persone di età compresa fra 18 e 69 anni e residenti in Italia, intervistati fra il 2013 e il 2016. Le percentuali di fumatori nella popolazione considerata sono sempre accompagnati da una stima della affidabilità di queste percentuali, in termini tecnici l'intervallo di confidenza al 95%. Gli intervalli di confidenza identificano la precisione della valutazione, ad esempio: un amico deve venirti a trovare e ti chiede quanto impiega ad arrivare in auto. Se rispondi "Circa mezz'ora, dieci minuti più dieci minuti meno", stai dando una stima (30 minuti) con un intervallo di confidenza al riguardo (la stima va dai 20 minuti ai 40 minuti). L'intervallo di confidenza mostra la precisione di una stima: più corta è la lunghezza dell'intervallo di confidenza più precisa sarà la valutazione.

Tutte le percentuali (prevalenze) presentate, se non diversamente specificato, sono "prevalenze grezze" ovvero danno conto della reale dimensione del fenomeno per ogni sottogruppo cui si riferiscono (uomini e donne, laureati o diplomanti, 25-34enni o 50-69enni, ecc); attraverso le "prevalenze grezze" conoscendo, ad esempio, il numero di donne residenti in Italia nel quadriennio 2013-2016 sarà possibile avere una stima del numero assoluto di fumatrici in Italia, moltiplicando il numero di donne residenti alla prevalenza di fumo fra le donne.

Nel confronto dell'abitudine al fumo fra regioni, vengono invece utilizzate le "prevalenze standardizzate per età", che non risentono delle diverse strutture per età delle popolazioni regionali. Accade infatti che, l'abitudine al fumo, come anche il consumo di alcol, l'attività fisica, il consumo di frutta e verdura possono variare notevolmente con l'età e poiché le strutture per età (ovvero la composizione per età, la quota di giovani e meno giovani) possono variare notevolmente nelle varie regioni, un confronto regionale con le "prevalenze grezze" (non standardizzate per età) potrebbe mostrare differenze nella diffusione di queste abitudini legate solo alla diversa struttura per età delle popolazioni.

Le "prevalenze standardizzate per età" di una specifica regione restituiscono un valore "fittizio" ovvero la percentuale di fumatori che in quella regione si otterrebbe qualora la composizione per età fosse quella di una popolazione scelta come standard (e uguale fra tutte le regioni). In tal modo il confronto fra regioni non risente più delle diverse strutture per età, perché si assume che le regioni abbiano tutte la struttura per età della popolazione standard. Essendo la "prevalenza standardizzata per età" un valore "fittizio" non dà conto della reale dimensione del fenomeno in quella regione ma è necessario usarla quando si vogliono fare confronti fra regioni. La popolazione scelta come standard è la popolazione italiana al 1/1/2014.

BIBLIOGRAFIA

1. Institute for Health Metrics and Evaluation. Global Burden of Disease Results Tool. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>
2. Ministero della salute. Prevenzione e controllo del tabagismo. Rapporto anno 2017. http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pageAree_467_listaFile_itemName_0_file.pdf

Il profilo di salute e di rischio delle persone con diagnosi di tumore

Maria Masocco¹, Valentina Minardi², Benedetta Contoli³, Angelo D'Argenzio⁴,
Letizia Sampao⁵, Giuliano Carrozzi⁶, Gabriella Farina⁷, Fabrizio Nicolis⁸

¹ Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità - maria.masocco@iss.it

² Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità - valentina.minardi@iss.it

³ Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute, Istituto Superiore di Sanità - benedetta.contoli@iss.it

⁴ Dipartimento di Prevenzione, ASL Caserta; Direttore Unità Operativa Complessa "Monitoraggio Rischio Ambientale e Registro Tumori" - angelo.dargenzio@aslcaserta1.it

⁵ Dipartimento di Economia, Università Ca' Foscari, Venezia; Servizio Epidemiologia e Comunicazione del rischio, AUSL Modena - l.sampao@ausl.mo.it

⁶ Servizio Epidemiologia e Comunicazione del rischio, AUSL Modena - g.carrozzi@ausl.mo.it

⁷ Direttore del Dipartimento di Oncologia - ASST Fatebenefratelli Sacco Milano gabriella.farina@asst-fbf-sacco.it

⁸ Direttore Sanitario - IRCCS Ospedale "Sacro Cuore - Don Calabria" Negrar (VR) fabrizio.nicolis@sacrocuore.it

Questo capitolo riporta i risultati della Sorveglianza PASSI che, attraverso indagini campionarie, dal 2008 raccoglie informazioni sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali della popolazione italiana adulta di 18-69 anni connessi all'insorgenza delle malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la loro prevenzione. La raccolta delle informazioni, tramite interviste telefoniche e attraverso un questionario standardizzato, è condotta dalle ASL, coordinate dalle Regioni. L'Istituto Superiore di Sanità ne cura il coordinamento a livello nazionale, garantendo il supporto tecnico-scientifico.

Per ulteriori approfondimenti leggere il paragrafo dedicato alla "Fonte e metodologia di PASSI".

Tra le informazioni inerenti la salute della popolazione, PASSI rileva la quota di persone che riferiscono di aver ricevuto una diagnosi di malattia cronica, per le quali sono possibili o raccomandate misure individuali o collettive utili ad una riduzione del danno o al contenimento dei sintomi (come ad es. la vaccinazione antiinfluenzale raccomandata a tutte le persone sotto i 65 anni di età affette da alcune specifiche patologie croniche). Tra le malattie croniche indagate è stata prevista la diagnosi di tumore (seppur senza specifica della sede tumorale o del tempo intercorso dalla diagnosi, o età alla diagnosi).

Questo dato rappresenta solo un proxy della stima di casi prevalenti di tumore fra i

residenti in Italia di età compresa fra i 18 e i 69 anni, perché la diagnosi di tumore viene riferita dall'intervistato (che risponde alla domanda “*Un medico le ha mai diagnosticato o confermato una diagnosi di... ?*”) e non confermata da referti clinici; tuttavia questa informazione consente di fare un profilo di salute e di bisogni delle persone che “verosimilmente” hanno o hanno avuto un tumore da cui sono completamente guarite, in termini di salute, qualità della vita, abitudini o stili di vita connessi all’insorgenza di patologie croniche o recidive tumorali.

Nel quinquennio 2012-2016 sono state raccolte informazioni su un campione, rappresentativo per genere ed età, di oltre 184mila persone di 18-69 anni residenti in Italia; di questi 6.867 hanno riferito di aver ricevuto una diagnosi di tumore, pari ad una prevalenza media annua nella popolazione generale di 18-69enni del 3.5% (IC95% 3.4-3.7%), che si stima coinvolga circa 1.453.000 persone fra i 18 e 69 anni.

Le definizioni utilizzate da PASSI sono le seguenti:

1. **Persona con diagnosi di tumore:** è una persona che dichiara di aver ricevuto (nel corso della vita) una diagnosi di tumore (comprese leucemie o linfomi) rispondendo alla domanda: “*Un medico le ha mai diagnosticato o confermato una o più delle seguenti malattie?*” e avendo fra le risposte possibili il seguente elenco di patologie:
 - Diabete
 - Insufficienza renale
 - Asma bronchiale
 - Bronchite cronica, enfisema, insufficienza respiratoria
 - Ictus o ischemia cerebrale
 - Infarto del miocardio, ischemia cardiaca o malattia delle coronarie
 - Altre malattie del cuore (es: scompenso valvulopatia)
 - Tumori (comprese leucemie e linfomi)
 - Malattie croniche del fegato, cirrosi
 - Artrosi o Artrite (es: artrite reumatoide, gotta, lupus, fibromialgia)
2. **Difficoltà economiche:** sono riferite dall'intervistato che risponde alla domanda a risposta chiusa “Con le risorse finanziarie a sua disposizione (da reddito proprio o familiare) come arriva a fine mese?”
3. **Titolo di studio:** è riferito dall'intervistato che risponde alla domanda a risposta chiusa “Quale è il suo titolo di studio?”

Nel campione intervistato da PASSI, la quota di persone che riferisce una diagnosi di tumore è maggiore fra le donne (4.7%), cresce al crescere dell'età dell'intervistato e raggiunge il 6.6% fra i 50-69enni, è maggiore fra i cittadini italiani (3.6%) rispetto agli stranieri (1.7%), fra i residenti nelle regioni del Nord (4.1%) e del Centro (3.9%) rispetto ai residenti nel Sud e nelle Isole (2.7%). Risulta maggiore fra le persone che riferiscono di avere molte difficoltà economiche (4.2%) rispetto agli altri e fra le persone con più basso titolo di studio.^{Figura 44}

Un'analisi multivariata conferma come queste differenze siano statisticamente significative.^{Tabella 32}

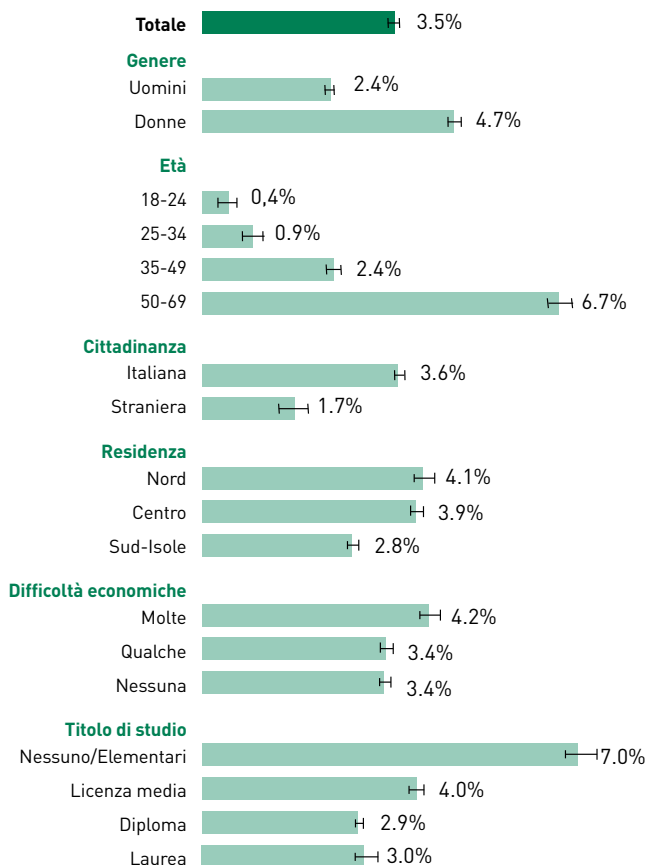


FIGURA 44. Prevalenza di persone che riferiscono una diagnosi di tumore per sottogruppi della popolazione sul totale degli intervistati (n=6834). PASSI 2012-2016

Profilo di rischio, la salute percepita e la qualità della vita delle persone con diagnosi di tumore: analisi dei dati PASSI

Nel campione intervistato, le persone con tumore hanno alte prevalenze di fattori di rischio o aggravanti della patologia legati a abitudini o stili di vita non salutari, mai abbandonati, talvolta persino più elevate delle persone libere dal tumore. Fra le persone con tumore è alta la quota di ex fumatori (28% vs 18%), ma resta comunque elevata la quota di fumatori abituali (20%); l'11% fa un consumo di alcool rischioso per la salute (vs 17% nella popolazione libera dal tumore), in particolare come *binge drinking* (6%) e come uso abituale elevato (5%), abitudine quest'ultima persino più frequente che nella popolazione libera da tumore e presumibilmente più fortemente correlata all'insorgenza di tumori alcool-correlati. Significativamente alta la quota di persone che non praticano alcuna attività fisica, neppure al lavoro (38% vs 32%), e relativamente bassa

	Prevalenze grezze			Rapporti di prevalenza standardizzati*			n. osservati
	%	IC95%		APR	IC95%		
Totale	3,54	3,44	3,65	-	-	-	6867
Genere							
Uomini	2,39	2,27	2,51	1	-	-	2272
Donne	4,67	4,50	4,85	1,89	1,78	2,02	4595
Età							
18-34 anni	0,07	0,61	0,79	1	-	-	376
35-49 anni	2,43	2,28	2,6	3,33	2,89	3,86	1571
50-69 anni	6,65	6,42	6,88	8,70	7,57	9,99	4920
Cittadinanza							
Italiana	3,62	3,51	3,74	1	-	-	6675
Straniera	1,67	1,41	1,99	0,52	0,44	0,62	159
Residenza							
Nord	4,10	3,95	4,27	1,54	1,41	1,67	3588
Centro	3,91	3,71	4,11	1,44	1,32	1,58	1871
Sud - Isole	2,76	2,58	2,96	1			1408
Difficoltà economiche							
Molte	4,21	3,91	4,53	1,33	1,22	1,46	1163
Qualche	3,44	3,27	3,61	1,04	0,97	1,11	2695
Nessuna	3,39	3,24	3,54	1	-	-	2978
Titolo di studio							
Nessun titolo/elementari	6,99	6,45	7,57	1	-	-	985
Licenza media	3,97	3,76	4,19	0,88	0,80	0,97	2329
Diploma	2,89	2,76	3,04	0,86	0,78	0,95	2634
Laurea	3,02	2,79	3,27	0,93	0,82	1,04	908

TABELLA 32. Popolazione con diagnosi di tumore per caratteristiche socio-demografiche. Prevalenze grezze (medie annuali), rapporti di prevalenza standardizzati - Adjusted Prevalence Ratios (Poisson Regression) e relativi Intervalli di Confidenza (IC95%). Dati PASSI 2012-2016.

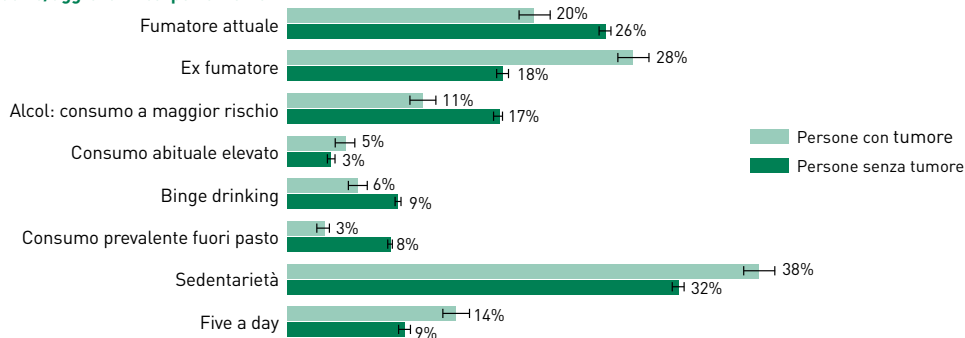
* Rapporti di prevalenza aggiustati per genere, età, cittadinanza, residenza, difficoltà economiche, istruzione

la quota (14%) di persone che consuma più di 5 porzioni di frutta e verdura, come raccomandato per una corretta e sana alimentazione.

Particolarmente elevata, e significativamente maggiore rispetto alla popolazione libera da tumore, è la prevalenza dei fattori di rischio cardiovascolari, quali obesità (15% vs 10%), diabete (10% vs 4%), ipertensione (35% vs 19%), e ipercolesterolemia

(34% vs 23%) ^{Figura 45}, ma non è noto se vi sia una correlazione tra questi fattori di rischio e i trattamenti effettuati o se questi fattori siano preesistenti all'insorgenza della patologia oncologica.

Fattori di rischio/aggravanti comportamentali



Fattori di rischio cardiovascolari

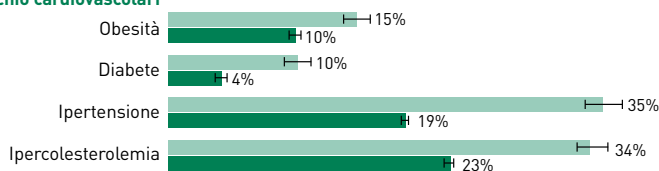


FIGURA 45. I fattori di rischio modificabili: un confronto fra persone con e senza diagnosi di tumore. PASSI: 2012-2016 (n=6867). Prevalenze medie annuali e relativi Intervalli di Confidenza (IC95%)

- **Fumatore attuale** (secondo la definizione dell'Oms) è una persona che dichiara di aver fumato nella sua vita almeno 100 sigarette (5 pacchetti da 20) e di essere fumatore al momento dell'intervista o di aver smesso di fumare da meno di 6 mesi.

- **Ex fumatore** è una persona che dichiara di aver fumato nella sua vita almeno 100 sigarette (5 pacchetti da 20), di NON essere fumatore al momento dell'intervista e di aver smesso di fumare da più di 6 mesi.

- **Consumo di alcol a maggior rischio** è un indicatore composito che consente di stimare la quota cumulativa di popolazione con un consumo alcolico non moderato, ovvero la quota di intervistati che riferiscono una o più fra le seguenti modalità di consumo alcolico, nei 30 giorni precedenti l'intervista:

- **Consumo abituale elevato:** consumo medio giornaliero (nei trenta giorni precedenti l'intervista) pari a 3 o più Unità Alcoliche (UA) medie giornaliere per gli uomini e 2 o più UA per le donne.

- **Consumo episodico eccessivo (Binge Drinking)** ovvero 5 o più UA in una unica occasione per gli uomini e 4 o più UA per le donne (nei trenta giorni precedenti l'intervista).

- **Consumo (esclusivamente o prevalentemente) fuori pasto:** consumo di bevande alcoliche esclusivamente o prevalentemente lontano dai pasti (in qualunque quantità nei trenta giorni precedenti l'intervista). Una UA corrisponde a 12 grammi di etanolo, quantità approssimativamente contenuta in una lattina di birra (330 ml), un bicchiere di vino (125 ml) o un bicchierino di liquore (40 ml), alle gradazioni tipiche di queste bevande.

- **Sedentarietà:** quota di persone che non svolgono un lavoro pesante tale da richiedere un notevole sforzo fisico (es. manovale, muratore, agricoltore) e che, nel tempo libero, non svolgono attività fisica nè moderata nè intensa.

- **"Five a day":** quota di persone che consumano almeno 5 porzioni di frutta e/o verdura al giorno (quantità giornaliera

raccomandata, pari a circa 400 gr). Per la determinazione di una porzione nel questionario PASSI si fa riferimento ad un quantitativo di frutta o verdura cruda che può essere contenuto sul palmo di una mano, oppure mezzo piatto di verdura cotta, corrispondente all'incirca a 80 grammi di questi alimenti.

- **Obesità:** quota di persone obese, ovvero con un Indice di massa corporea (Imc) maggiore o uguale a 30.0 kg/m² calcolato dai valori autoriferiti di peso e altezza al momento dell'intervista.

- **Diabete:** quota di persone con diagnosi di diabete (che dichiarano di aver ricevuto da un medico una diagnosi di diabete)
- **Iperensione:** che hanno risposto alla domanda se un medico o un altro operatore sanitario ha detto loro di essere ipertesi, cioè di avere la pressione alta.

- **Ipercolesterolemia:** che hanno risposto alla domanda se un medico o un altro operatore sanitario ha detto loro di avere il colesterolo alto.

Tra i temi indagati in PASSI ci sono diversi indicatori di salute riferita. Fra questi c'è la salute percepita, basata su un giudizio soggettivo della persona intervistata sul proprio stato di salute; questo indicatore non ha l'ambizione di informare sulla salute clinicamente oggettiva della persona intervistata, poiché il giudizio che esprime può dipendere dalle aspettative della persona stessa o riflettere le aspettative delle persone a lei vicina, può risentire di aspetti quali l'integrazione sociale, le risorse fisiologiche e psicologiche, o la reazione della persona all'eventuale presenza di una malattia; ciononostante la salute percepita fornisce un'utile informazione sui bisogni delle persone e sul loro stato di benessere e qualità di vita. Un altro indicatore di salute disponibile è il numero di giorni vissuti in cattiva salute (per motivi legati alla salute fisica e/o psicologica) o vissuti nell'impossibilità di svolgere le normali attività quotidiane nel periodo immediatamente precedente l'intervista, gli *"unhealthy days"*. Infine fra i temi indagati in PASSI vi è anche un aspetto di salute psicologica, in particolare la presenza di sintomi depressivi, ovvero i sintomi di umore depresso e/o di anedonia (perdita di interesse o piacere per tutte, o quasi tutte, le attività). Queste informazioni sono raccolte utilizzando il Patient Health Questionnaire-2 (Phq-2)*, strumento validato a livello internazionale e derivante dal Patient Health Questionnaire-9, attraverso il quale è possibile individuare le "persone con sintomi di depressione".

Uno sguardo alla salute percepita e psicologica delle persone con tumore, nel campione intervistato, mette in luce un quadro critico e di cattiva qualità di vita. Il 64% delle persone con tumore percepiscono il proprio stato di salute come cattivo, molto cattivo, al più discreto, mai buono (vs 29% delle persone libere da tumore); il 19% dichiara di aver vissuto nel mese precedente l'intervista un periodo di oltre due settimane in cattive condizioni di salute per motivi fisici o per motivi psicologici, il 12% dichiara che queste condizioni di salute hanno impedito loro di svolgere le normali attività quotidiane. Infine, fra le persone con tumore, la quota di persone che riferisce sintomi di depressione è tre volte superiore di quanto si osserva nella popolazione generale, raggiungendo il 18%. ^{Figura 46}

Un'analisi multivariata mette in luce che queste differenze nella salute percepita e nei sintomi depressivi, fra le persone con e senza tumore, restano significative, a parità di età, genere e delle altre caratteristiche socio-economiche.

Il consiglio medico per il contrasto ai comportamenti insalubri, così come l'offerta attiva e personalizzata di interventi di prevenzione sono misure di provata efficacia.

PASSI rileva sia l'attenzione e il consiglio offerto da un medico o operatore sanitario su fumo, consumo di alcol, attività fisica, ed eccesso ponderale dei propri assistiti, attraverso quanto riportano gli intervistati che si siano rivolti ad un medico nei 12 mesi precedenti l'intervista, sia la partecipazione all'ultima campagna vaccinale con-

* Il Phq-2 è semplice da somministrare ma non consente di fare diagnosi di depressione; nella pratica clinica il Phq-2 è raccomandato come test di screening, per individuare le persone con sintomi depressivi da indirizzare ad un secondo livello diagnostico di approfondimento per giungere ad un'eventuale diagnosi di depressione maggiore. In studi clinici questo test ha mostrato una buona sensibilità (87%) e specificità (78%) per il disturbo di depressione maggiore, pertanto in ambito di sorveglianza può considerarsi un utile strumento che consente di individuare le "persone con possibile disturbo depressivo", misurare la prevalenza di questa condizione nella popolazione (che certamente è maggiore della prevalenza di depressione maggiore clinicamente diagnosticata), ma soprattutto consente di valutare differenze fra gruppi e le variazioni geografiche o temporali, valutare l'associazione fra questa condizione e i determinanti sociali, le patologie croniche o i rischi comportamentali.

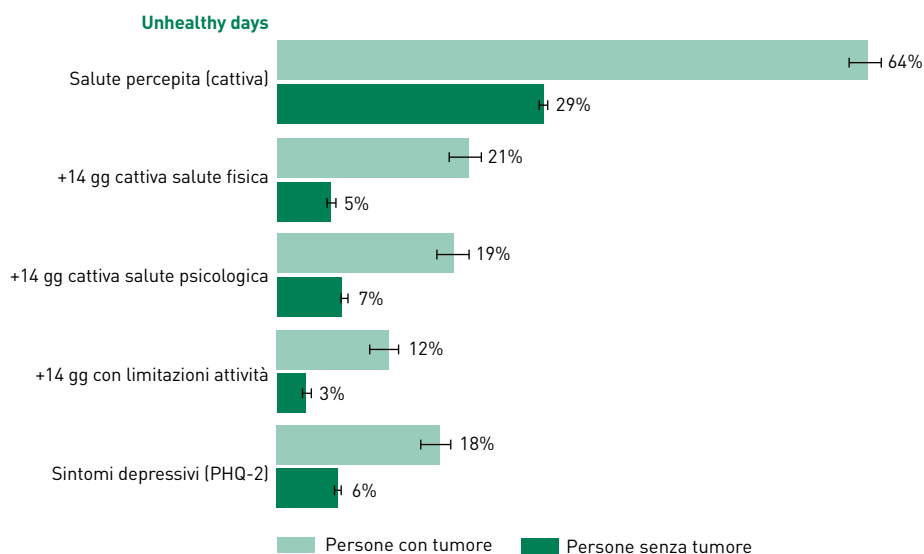


FIGURA 46. La salute percepita e la salute psicologica: un confronto fra persone con e senza diagnosi di tumore. PASSI: 2012-2016 (n=6867). Prevalenze medie annuali e relativi Intervalli di Confidenza (IC95%)

tro l'influenza delle persone alle quali è raccomandata (persone con meno di 65 anni affette da tumori, malattie croniche respiratorie, malattie cerebro-cardiovascolari, diabete, insufficienza renale o cirrosi epatiche e malattie del fegato).

I dati PASSI mostrano che il *consiglio medico* è ancora poco utilizzato e peraltro in significativo calo nel tempo: fra la popolazione generale poco più del 50% dei fumatori riferisce di aver ricevuto il consiglio di smettere di fumare, ancor meno le persone in eccesso ponderale riferiscono di ricevere il consiglio di perdere peso, non più del 30% degli assistiti dichiara di ricevere il consiglio di praticare attività fisica e appena il 6% dei consumatori di alcol a maggior rischio (per consumo abituale elevato, o *binge drinking*, o consumo prevalentemente fuori pasto) riferisce di aver ricevuto il consiglio di bere meno.

I dati tuttavia mostrano che il *consiglio medico* è utilizzato come strumento per un contenimento del danno piuttosto che come misura di prevenzione primaria, dal momento che risulta principalmente rivolto a persone che hanno comportamenti particolarmente a rischio (forti fumatori o forti consumatori di alcol o persone in forte eccesso ponderale) o alle persone con patologie croniche. In un confronto fra quanto riferito da persone con una diagnosi di tumore infatti si osserva che, rispetto a chi non ha il tumore, è maggiore la quota di fumatori che ricevono il consiglio di smettere di fumare (68 % vs 51%), di coloro che ricevono il consiglio di bere meno (9% vs 6%), o di praticare attività fisica (39% vs 30%) o di perdere peso (62% vs 49%) ^{Figura 47}.

Presumibilmente anche in risposta ai consigli medici, fra le persone con tumore sono più frequenti le azioni di contrasto ai fattori aggravanti, anche se resta ancora troppo bassa la quota di persone che tentano di smettere di fumare o che fanno una

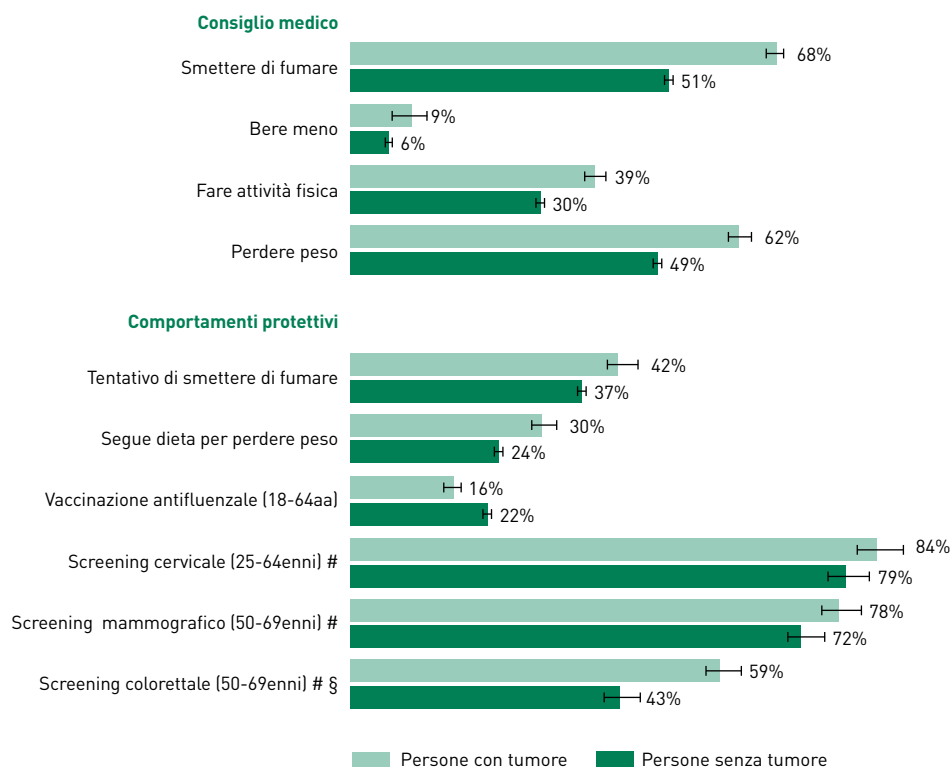


FIGURA 47. Contrastare i fattori di rischio modificabili: un confronto fra persone con e senza diagnosi di tumore. PASSI: 2012-2016 (n=6867). Prevalenze medie annuali e relativi Intervalli di Confidenza (IC95%)

DEFINIZIONI OPERATIVE

Consiglio medico

- **Smettere di fumare:** quota di fumatori che riferiscono di aver ricevuto, nei 12 mesi precedenti l'intervista, il consiglio di smettere di fumare da parte di un medico o un operatore sanitario
- **Bere meno:** quota di persone che fanno un consumo di alcol a maggior rischio per la salute che riferiscono di aver ricevuto, nei 12 mesi precedenti l'intervista, il consiglio di bere meno da parte di un medico o un operatore sanitario
- **Fare attività fisica:** quota di intervistati che riferiscono di aver ricevuto, nei 12 mesi precedenti l'intervista, il consiglio di fare attività fisica da parte di un medico o un operatore sanitario
- **Perdere peso:** quota di persone in eccesso ponderale (in sovrappeso o

obese) che riferiscono di aver ricevuto, nei 12 mesi precedenti l'intervista, il consiglio di perdere peso da parte di un medico o un operatore sanitario

Comportamenti protettivi

- **Tentativo di smettere di fumare:** quota di fumatori che negli ultimi 12 mesi, sono rimasti senza fumare per almeno un giorno, con l'intenzione di smettere di fumare
- **Segue una dieta per perdere peso:** quota di persone in eccesso ponderale (in sovrappeso o obese) che dichiarano di seguire una dieta per perdere peso
- **Vaccinazione antinfluenzale** (soggetti a rischio 18-64aa): quota di persone, con meno di 65 anni, che si sono sottoposte a vaccinazione antinfluenzale perché soggetti a rischio per patologia, ovvero affetti da una o più fra le patologie croniche per la quali la vaccinazione

è raccomandata e offerta dal SSN anche prima dei 65 anni (tumore, malattie croniche respiratorie, malattie cerebro-cardiovascolari, o diabete, o insufficienza renale, cirrosi e malattie del fegato).

NOTE

per screening si intende la partecipazione agli screening organizzati offerti dalle ASL e qualunque test per la diagnosi precoce dei tumori svolto anche fuori i programmi di screening organizzati

§ i dati si riferiscono al valore nazionale con l'esclusione del Piemonte che adotta programmi di screening del tumore del colon-retto non confrontabili con quelli del resto del Paese

dieta per perdere peso: il 42% dei fumatori affetti da tumore sta tentando di smettere di fumare (vs 37% senza diagnosi di tumore) e il 30% delle persone in eccesso ponderale che hanno avuto una diagnosi di tumore sta seguendo una dieta per perdere peso.

L'adesione agli interventi sanitari di tutela della salute, come la vaccinazione anti-influenzale nei soggetti a rischio ai quali è raccomandata (persone con meno di 65 anni e affetti da patologie croniche, fra le quali i tumori) e la partecipazione agli screening per la diagnosi precoce dei tumori, dentro e fuori i programmi organizzati, al solo scopo preventivo sono tra le informazioni rilevate in PASSI.

La copertura vaccinale contro l'influenza è molto lontana dalla soglia ottimale e le persone con tumore ricorrono alla vaccinazione meno frequentemente delle persone a rischio affette da altre patologie croniche (16% vs 22%). La partecipazione agli screening oncologici o l'esecuzione di esami per la diagnosi precoce dei tumori fuori dagli screening organizzati delle persone con tumore intervistate si mantiene sovrapponibile al resto della popolazione; pur con tutti i limiti legati al fatto che non si conosce né la sede del tumore né il tempo intercorso dalla diagnosi, questi dati sono incoraggianti anche se non si raggiungono i livelli auspicati di copertura totale.

BIBLIOGRAFIA

1. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JB. The Patient Health Questionnaire-2: validity of a two-item depression screener. *Med Care* 2003;41(11):1284-92.
2. Löwe B, Kroenke K, Gräfe K. Detecting and monitoring depression with a two-item questionnaire (PHQ-2). *J Psychosom Res* 2005;58(2):163-71.
3. Thombs BD, Benedetti A, Kloda LA, Levis B, Nicolau I, Cuijpers P, et al. The diagnostic accuracy of the Patient Health Questionnaire-2 (PHQ-2), Patient Health Questionnaire-8 (PHQ-8), and Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for detecting major depression: protocol for a systematic review and individual patient data meta-analyses. *Syst Rev* 2014; 3(1):124 *Prev Chronic Dis*. 2015 Oct 29;12:E183. doi: 10.5888/pcd12.150154.
4. Depressive Symptoms and Behavior-Related Risk Factors, Italian Population-Based Surveillance System, 2013. Gigantesco A1, Ferrante G2, Baldissera S1, Masocco M1; PASSI coordinating group.

Stili di vita negli adulti 18-69 anni: dati regionali PASSI 2013-2016

Maria Masocco¹, Valentina Minardi², Benedetta Contoli³, Angelo D'Argenzio⁴,
Letizia Sampaolo⁵, Giuliano Carrozzi⁶

¹ Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute,
Istituto Superiore di Sanità - maria.masocco@iss.it

² Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute,
Istituto Superiore di Sanità - valentina.minardi@iss.it

³ Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute,
Istituto Superiore di Sanità - benedetta.contoli@iss.it

⁴ Dipartimento di Prevenzione, ASL Caserta; Direttore Unità Operativa Complessa
"Monitoraggio Rischio Ambientale e Registro Tumori" - angelo.dargenzio@aslcase1.it

⁵ Dipartimento di Economia, Università Ca' Foscari, Venezia;
Servizio Epidemiologia e Comunicazione del rischio, AUSL Modena - l.sampaolo@ausl.mo.it

⁶ Servizio Epidemiologia e Comunicazione del rischio, AUSL Modena - g.carrozzi@ausl.mo.it

Questo capitolo riporta i risultati della Sorveglianza PASSI che, attraverso indagini campionarie, dal 2008 raccoglie informazioni sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali della popolazione italiana adulta di 18-69 anni, connessi all'insorgenza delle malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la loro prevenzione. La raccolta delle informazioni, tramite interviste telefoniche e attraverso un questionario standardizzato, è condotta dalle ASL, coordinate dalle Regioni. L'Istituto Superiore di Sanità ne cura il coordinamento a livello nazionale, garantendo il supporto tecnico-scientifico.

Per ulteriori approfondimenti leggere il paragrafo dedicato alla "Fonte e metodologia di PASSI".

Nota metodologica

I dati di prevalenza presentati in questo capitolo si riferiscono alla percentuale media annua, stimata su quadriennio 2013-2016, di persone 18-69enni che riferiscono una specifica abitudine fra fumo, consumo di alcol a maggior rischio per la salute, sedentarietà e scarso consumo di frutta o verdura. Tutte le stime di prevalenza sono accompagnate da intervalli di confidenza (IC95%) che forniscono il livello di precisione delle stesse.

In questo paragrafo vengono presentate sia le stime di prevalenza grezze sia quelle standardizzate per età.

Le prime, le prevalenze grezze, danno conto della reale dimensione del fenomeno in ogni regione e consentono di ottenere una stima realistica del numero assoluto di

persone con quella particolare abitudine/stile di vita fra i residenti in ogni regione.

Le prevalenze standardizzate per età invece sono necessarie per un confronto corretto fra regioni, che non risente delle diverse strutture per età delle popolazioni regionali. Abitudine al fumo, consumo di alcol, attività fisica, consumo di frutta e verdura possono infatti variare notevolmente con l'età e poiché le strutture per età (ovvero la composizione per età, la quota di giovani e meno giovani) possono variare notevolmente nelle varie regioni, un confronto regionale con i dati non standardizzati per età potrebbe mostrare differenze nella diffusione di queste abitudini legate solo alla diversa struttura per età delle popolazioni. Le prevalenze regionali standardizzate per età restituiscono un valore "fittizio" ovvero la percentuale di persone con quella determinata abitudine (es. fumatori) che in quella specifica regione si otterrebbe qualora la composizione per età fosse quella di una popolazione standard scelta ad hoc e uguale fra le regioni; in tal modo il confronto fra regioni non risente più delle diverse strutture per età fra regioni, perché si assume che abbiano tutte la struttura per età della popolazione standard.

La popolazione standard utilizzata è la popolazione italiana al 1/1/2014.

Abitudine al fumo

In Italia, la maggioranza degli adulti 18-69enni non fuma (56%) o ha smesso di fumare (18%), ma un italiano su 4 fuma (26%). Il fumo di sigaretta è più frequente fra le classi socioeconomiche più svantaggiate (meno istruiti e/o con maggiori difficoltà eco-

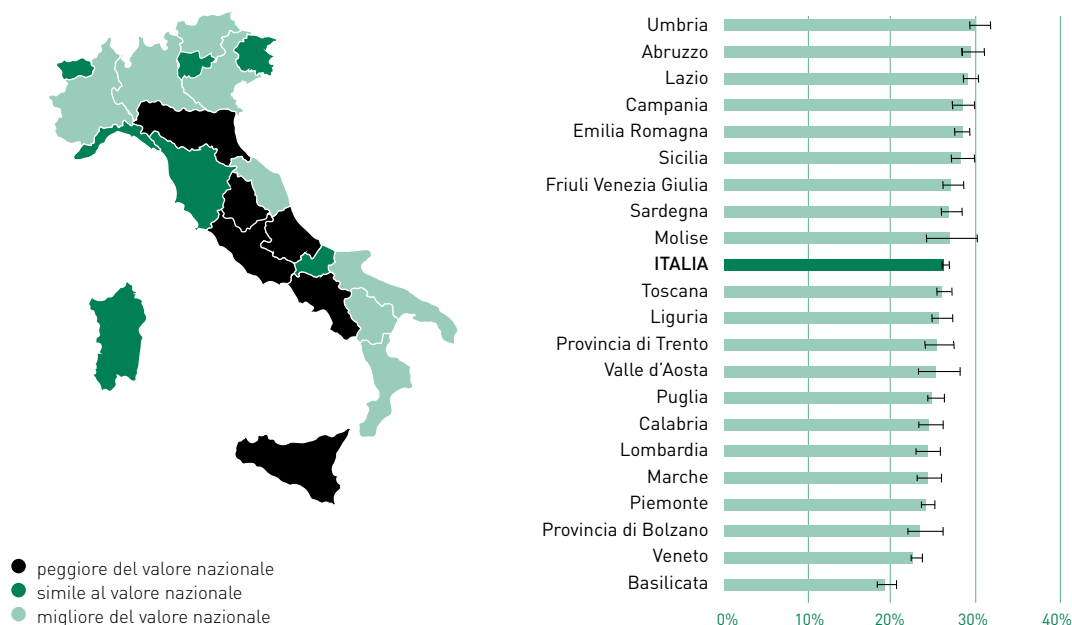


FIGURA 48. Prevalenza di fumatori 18-69enni per regione di residenza (dati standardizzati per età)

nomiche) e negli uomini. Il consumo medio giornaliero è di circa 12 sigarette, tuttavia un quarto dei fumatori ne consuma più di un pacchetto.

La variabilità regionale mostra in testa alla classifica delle Regioni con le più alte quote di fumatori alcune del Centro-Sud, in particolare Umbria, Abruzzo, Lazio, Sicilia e Campania^{Figura 48}. Nella Tabella 33 sono riportate le prevalenze (grezze e standardizzate) di fumatori e ex fumatori per regione di residenza.

Fumo	Prevalenze Grezze						Prevalenze standardizzate per età					
	Fumatori			Ex- fumatori			Fumatori			Ex- fumatori		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	24,2	23,4	25,0	18,2	17,5	18,9	24,4	23,6	25,2	17,8	17,1	18,5
Valle d'Aosta	25,2	22,8	27,7	18,5	16,4	20,7	25,6	23,2	28,1	18,1	16,1	20,3
Lombardia	24,3	22,9	25,8	21,5	20,2	22,9	24,4	23,0	25,9	21,4	20,1	22,7
P.A.Bolzano	23,9	21,8	26,1	23,8	21,7	26,0	23,9	21,8	26,1	24,1	22,0	26,3
P.A.Trento	25,5	23,8	27,3	23,1	21,5	24,8	25,7	24,0	27,5	22,9	21,4	24,6
Veneto	22,7	22,1	23,4	21,4	20,8	22,0	23,0	22,3	23,6	21,3	20,7	21,9
Friuli Venezia Giulia	26,0	24,8	27,2	22,1	21,0	23,3	27,4	26,1	28,6	21,0	19,9	22,1
Liguria	25,5	24,2	26,8	20,1	18,9	21,2	26,0	24,7	27,3	19,3	18,2	20,4
Emilia Romagna	28,3	27,4	29,2	22,4	21,7	23,2	28,5	27,6	29,3	22,1	21,3	22,8
Toscana	26,0	25,3	26,8	19,7	19,0	20,4	26,3	25,6	27,1	19,2	18,5	19,8
Umbria	30,3	29,1	31,7	20,2	19,1	21,3	30,6	29,3	31,9	19,7	18,6	20,8
Marche	24,1	22,7	25,6	20,1	18,8	21,6	24,4	23,0	25,8	19,8	18,5	21,2
Lazio	29,1	28,3	30,0	16,0	15,3	16,6	29,3	28,5	30,2	15,8	15,2	16,5
Abruzzo	29,7	28,3	31,1	14,7	13,6	15,8	29,7	28,3	31,1	14,6	13,6	15,7
Molise	27,0	24,1	30,1	19,1	16,6	21,9	27,1	24,2	30,2	18,8	16,4	21,5
Campania	28,3	27,0	29,6	13,9	12,9	14,9	28,6	27,3	29,9	14,4	13,4	15,4
Puglia	25,4	24,5	26,3	13,5	12,8	14,2	25,3	24,4	26,2	13,9	13,1	14,6
Basilicata	19,2	18,0	20,4	6,1	5,4	6,8	19,4	18,2	20,6	6,1	5,4	6,8
Calabria	24,7	23,3	26,2	12,3	11,3	13,5	24,6	23,2	26,0	12,6	11,5	13,7
Sicilia	28,5	27,0	29,9	13,8	12,7	14,8	28,4	27,0	29,9	13,9	12,9	15,0
Sardegna	27,0	25,6	28,4	27,0	25,6	28,5	27,2	25,9	28,5	26,7	25,4	28,0
Italia	26,4	26,1	26,7	17,9	17,6	18,1	26,5	26,2	26,8	17,8	17,6	18,0

TABELLA 33. Abitudine al fumo tra i 18-69enni per regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età).

Definizioni operative degli indicatori PASSI

1. **Non fumatore** è una persona che dichiara di aver fumato nella sua vita meno di 100 sigarette (5 pacchetti da 20) e di non essere attualmente fumatore.
2. **Fumatore** (secondo la definizione dell'Oms) è una persona che dichiara di aver fumato nella sua vita almeno 100 sigarette (5 pacchetti da 20) e di essere fumatore al momento dell'intervista o di aver smesso di fumare da meno di 6 mesi.
3. **Ex fumatore** è una persona che dichiara di aver fumato nella sua vita almeno 100 sigarette (5 pacchetti da 20), di NON essere fumatore al momento dell'intervista e di aver smesso di fumare da più di 6 mesi.

Consumo di alcol

Tra il 2013 e il 2016, poco meno della metà degli adulti in Italia, fra i 18 e i 69 anni, dichiara di non consumare bevande alcoliche, ma 1 persona su 6 ne fa un consumo a “maggior rischio” per la salute, per quantità o modalità di assunzione. Questi ultimi sono più frequentemente giovani (fra i 18-24enni la quota supera il 30%), uomini e persone socialmente più avvantaggiate, senza difficoltà economiche o alto livello di istruzione.

Preoccupante il numero di persone che assumono alcol, pur avendo una controindicazione assoluta come i pazienti con malattie del fegato fra i quali quasi 1 persona su 2 ne fa un consumo a “maggior rischio”.

Il consumo di alcol a “maggior rischio” resta prerogativa dei residenti nel Nord Italia, in particolare nelle P.A. di Bolzano e Trento, in Friuli Venezia Giulia e Veneto dove si registrano le percentuali più alte. Molise e Sardegna sono le Regioni del Sud dove la percentuale di consumatori di alcol a “maggior rischio” è più alta della media nazionale. ^{Figura 49}

Anche il consumo *binge* è prerogativa del Nord Italia (dove si registra anche un aumento dal 2010) e in particolare del Nord Est, tuttavia in Molise si registra una quota di *binge drinkers* fra le più alte ^{Tabella 34}.

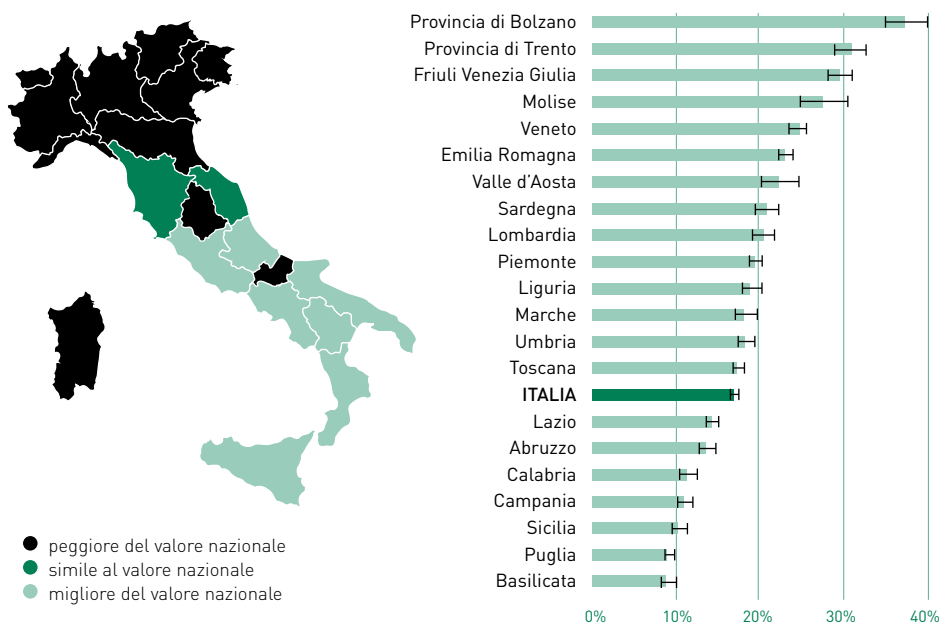


FIGURA 49. Consumo alcolico a maggior rischio tra i 18-69enni per regione di residenza (dati standardizzati per età)

Alcol	Prevalenze Grezze						Prevalenze standardizzate per età					
	Consumatori alcol a maggior rischio			Binge Drinkers			Consumatori alcol a maggior rischio			Binge Drinkers		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	19,1	18,3	19,8	8,9	8,4	9,5	19,3	18,6	20,1	9,1	8,5	9,6
Valle d'Aosta	21,4	19,3	23,8	10,6	9,0	12,4	22,4	20,1	24,8	10,9	9,2	12,8
Lombardia	20,3	19,0	21,6	10,6	9,6	11,6	20,3	19,1	21,6	10,7	9,7	11,8
P.A.Bolzano	38,9	36,6	41,2	22,8	20,8	24,9	37,5	35,2	39,8	22,3	20,3	24,4
P.A.Trento	30,9	29,2	32,7	13,8	12,4	15,2	30,9	29,2	32,6	13,8	12,4	15,2
Veneto	24,4	23,8	25,0	12,9	12,4	13,4	24,8	24,2	25,4	13,1	12,6	13,6
Friuli Venezia Giulia	28,6	27,5	29,8	14,7	13,8	15,7	29,6	28,4	30,9	15,5	14,5	16,6
Liguria	18,2	17,1	19,3	8,3	7,5	9,2	18,9	17,8	20,1	8,6	7,8	9,5
Emilia Romagna	22,3	21,6	23,1	12,8	12,1	13,4	23,0	22,3	23,8	13,1	12,4	13,7
Toscana	16,9	16,3	17,5	8,3	7,9	8,8	17,4	16,8	18,1	8,6	8,1	9,1
Umbria	17,8	16,7	18,9	8,9	8,1	9,8	18,2	17,2	19,3	9,1	8,3	10,0
Marche	18,0	16,8	19,3	10,4	9,5	11,5	18,3	17,0	19,5	10,6	9,7	11,7
Lazio	14,2	13,6	14,9	7,3	6,8	7,8	14,2	13,6	14,9	7,3	6,8	7,8
Abruzzo	13,6	12,6	14,7	8,1	7,3	8,9	13,6	12,6	14,6	8,0	7,2	8,9
Molise	29,1	26,3	32,1	19,3	16,9	22,1	27,7	25,0	30,6	18,7	16,3	21,4
Campania	11,3	10,4	12,3	6,8	6,1	7,6	10,9	10,0	11,8	6,7	6,0	7,4
Puglia	9,4	8,7	10,0	4,9	4,5	5,4	9,1	8,5	9,8	4,9	4,5	5,5
Basilicata	8,9	8,1	9,9	6,9	6,1	7,8	8,9	8,0	9,9	7,0	6,2	7,9
Calabria	11,6	10,5	12,7	6,5	5,7	7,4	11,3	10,3	12,4	6,5	5,7	7,4
Sicilia	10,8	9,8	11,8	4,6	3,9	5,3	10,3	9,4	11,3	4,5	3,9	5,3
Sardegna	20,6	19,3	21,8	12,0	11,0	13,1	21,0	19,9	22,2	12,3	11,3	13,4
Italia	16,9	16,7	17,2	8,9	8,8	9,1	16,9	16,7	17,2	9,0	8,8	9,1

TABELLA 34. Consumo alcolico a maggior rischio e binge drinking fra i 18-69enni per regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età)

Definizioni operative degli indicatori PASSI

Il consumo di alcol fa riferimento al consumo di bevande alcoliche nei trenta giorni precedenti l'intervista e l'Unità Alcolica (UA) corrisponde a 12 grammi di etanolo, quantità approssimativamente contenuta in una lattina di birra (330 ml), un bicchiere di vino (125 ml) o un bicchierino di liquore (40 ml), alle gradazioni tipiche di queste bevande.

- **Consumo abituale elevato:** consumo medio giornaliero (nei trenta giorni precedenti l'intervista) pari a 3 o più UA medie giornaliere per gli uomini e 2 o più UA per le donne
- **Consumo episodico eccessivo (Binge drinking):** consumo di 5 o più UA in una unica occasione per gli uomini e 4 o più 3 UA per le donne (nei trenta giorni precedenti l'intervista)
- **Consumo (esclusivamente o**

prevalentemente) fuori pasto: consumo di bevande alcoliche esclusivamente o prevalentemente lontano dai pasti (in qualunque quantità nei trenta giorni precedenti l'intervista)

- **Consumo alcolico a maggior rischio** include uno o più fra le modalità di consumo alcolico abituale elevato, consumo episodico eccessivo o consumo fuori pasto.

Attività fisica

Gli adulti italiani si distribuiscono quasi equamente fra i tre gruppi di fisicamente attivi, parzialmente attivi e sedentari.

La sedentarietà cresce con l'età (sebbene fra i più giovani 18-34enni la quota di sedentari sia solo poco al di sotto del 30%), è maggiore fra le donne rispetto agli uomini, fra le persone con uno *status* socio-economico più svantaggiato per difficoltà economiche o per basso livello di istruzione ed è maggiore fra i cittadini italiani rispetto agli stranieri. La sedentarietà è inoltre associata a un cattivo stato di salute mentale.

Attività fisica	Prevalenze Grezze								
	Attivi			Parzialmente attivi			Sedentari		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	31,3	30,4	32,1	35,4	34,5	36,3	33,4	32,5	34,3
Valle d'Aosta	37,1	34,4	39,9	38,2	35,5	41,0	24,7	22,3	27,2
Lombardia	35,5	33,9	37,1	42,6	40,9	44,2	21,9	20,6	23,3
P.A.Bolzano	52,4	49,9	54,9	37,8	35,4	40,3	9,8	8,4	11,4
P.A.Trento	38,8	36,9	40,8	44,5	42,5	46,5	16,7	15,2	18,3
Veneto	33,4	32,7	34,1	44,6	43,8	45,3	22,0	21,4	22,6
Friuli Venezia Giulia	37,1	35,8	38,5	43,0	41,7	44,4	19,9	18,8	21,0
Liguria	35,9	34,5	37,3	35,0	33,5	36,4	29,2	27,9	30,4
Emilia Romagna	36,6	35,8	37,5	41,8	40,9	42,7	21,6	20,8	22,4
Toscana	32,6	31,8	33,4	38,6	37,8	39,4	28,8	28,0	29,6
Umbria	36,8	35,5	38,2	41,5	40,1	42,9	21,7	20,5	22,8
Marche	30,6	29,1	32,2	44,9	43,1	46,6	24,5	23,1	26,1
Lazio	29,9	29,0	30,8	37,1	36,2	38,1	33,0	32,1	33,9
Abruzzo	34,4	32,9	35,8	29,9	28,5	31,3	35,8	34,3	37,2
Molise	32,9	29,7	36,2	42,7	39,4	46,1	24,4	21,6	27,6
Campania	25,8	24,6	27,0	26,5	25,2	27,8	47,7	46,3	49,2
Puglia	32,4	31,4	33,4	25,8	24,9	26,7	41,9	40,9	42,9
Basilicata	17,4	16,3	18,7	11,6	10,6	12,6	71,0	69,6	72,4
Calabria	29,2	27,7	30,7	25,0	23,5	26,5	45,9	44,2	47,6
Sicilia	30,0	28,6	31,4	28,3	26,9	29,8	41,7	40,1	43,3
Sardegna	41,3	39,7	42,9	32,9	31,4	34,4	25,8	24,5	27,2
Italia	32,3	32,0	32,6	35,2	34,9	35,5	32,5	32,1	32,8

TABELLA 35. Attivi, parzialmente attivi e sedentari fra i 18-69enni per regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età)

Il gradiente geografico della sedentarietà è netto e divide l'Italia in due: nelle Regioni centro meridionali la prevalenza di sedentari è significativamente più elevata rispetto a quanto si osserva nelle Regioni settentrionali, con quote di sedentari che raggiungono il 50% in diverse regioni meridionali (sfiorando anche il 70%, come in Basilicata) e altre realtà, come le P.A. di Bolzano e Trento in cui la quota di sedentari è appena del 10% o al più 16%. ^{Figura 50} Nella Tabella 35 sono riportate le prevalenze di persone fisicamente attive, parzialmente attive e sedentari per regione di residenza (dati grezzi e standardizzati).

Prevalenze standardizzate per età

Attivi			Parzialmente attivi			Sedentari		
%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
31,4	30,5	32,3	35,5	34,6	36,4	33,2	32,3	34,1
37,2	34,5	39,9	37,8	35,1	40,5	25,1	22,7	27,6
35,1	33,5	36,7	42,9	41,2	44,5	22,1	20,8	23,5
52,8	50,3	55,3	37,3	34,9	39,8	9,9	8,5	11,5
38,9	37,0	40,9	44,6	42,6	46,6	16,5	15,1	18,0
33,5	32,8	34,2	44,6	43,8	45,3	22,0	21,4	22,6
37,2	35,8	38,5	43,0	41,6	44,4	19,8	18,7	21,0
36,0	34,6	37,5	35,0	33,6	36,5	29,0	27,7	30,3
36,8	35,9	37,7	41,9	41,0	42,8	21,3	20,6	22,1
32,8	32,0	33,6	38,7	37,8	39,5	28,5	27,7	29,3
37,0	35,6	38,3	41,6	40,2	43,0	21,5	20,4	22,7
30,7	29,2	32,3	45,1	43,4	46,8	24,2	22,8	25,7
29,8	29,0	30,7	37,2	36,3	38,2	32,9	32,1	33,8
34,2	32,8	35,7	30,0	28,5	31,4	35,9	34,4	37,3
32,0	29,0	35,1	42,5	39,2	45,9	25,5	22,6	28,7
25,6	24,4	26,8	26,2	25,0	27,6	48,2	46,7	49,6
31,9	31,0	33,0	25,7	24,8	26,7	42,3	41,3	43,4
17,5	16,3	18,7	11,6	10,6	12,6	70,9	69,5	72,3
29,3	27,8	30,8	24,8	23,4	26,3	45,9	44,3	47,6
29,8	28,5	31,3	28,3	26,9	29,8	41,8	40,3	43,4
41,3	39,8	42,8	33,1	31,6	34,5	25,7	24,4	27,0
32,3	32,0	32,6	35,3	35,0	35,6	32,4	32,1	32,7

Definizioni operative degli indicatori PASSI

Gli aspetti indagati in Passi comprendono la frequenza, durata, intensità dell'attività fisica (non solo sportiva) svolta nel tempo libero nei trenta giorni precedenti l'intervista e l'attività fisica al lavoro. Pertanto è possibile distinguere le persone in:

- **Persone fisicamente attive**, coloro che svolgono un lavoro pesante che richiede un notevole sforzo fisico (es. manovale, muratore, agricoltore) e/o abbiano svolto nei 30 giorni precedenti l'intervista almeno 30 minuti di attività moderata per almeno 5 giorni alla settimana e/o un'attività intensa per più di 20 minuti per almeno 3 giorni settimanali.
- **Persone parzialmente attive**, coloro che non svolgono un lavoro pesante dal punto di vista fisico, ma fanno attività fisica nel tempo libero, senza però raggiungere i livelli sopra citati.
- **Persone sedentarie**, coloro che non svolgono un lavoro pesante e che, nel tempo libero, non svolgono alcuna attività fisica moderata né intensa.

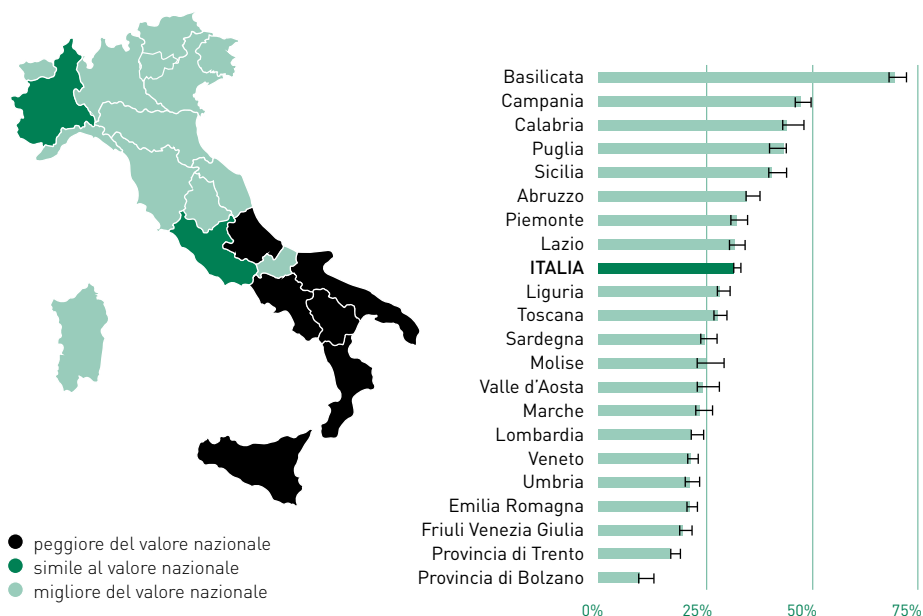


FIGURA 50. Sedentarietà tra i 18-69enni per regione di residenza (dati standardizzati per età)

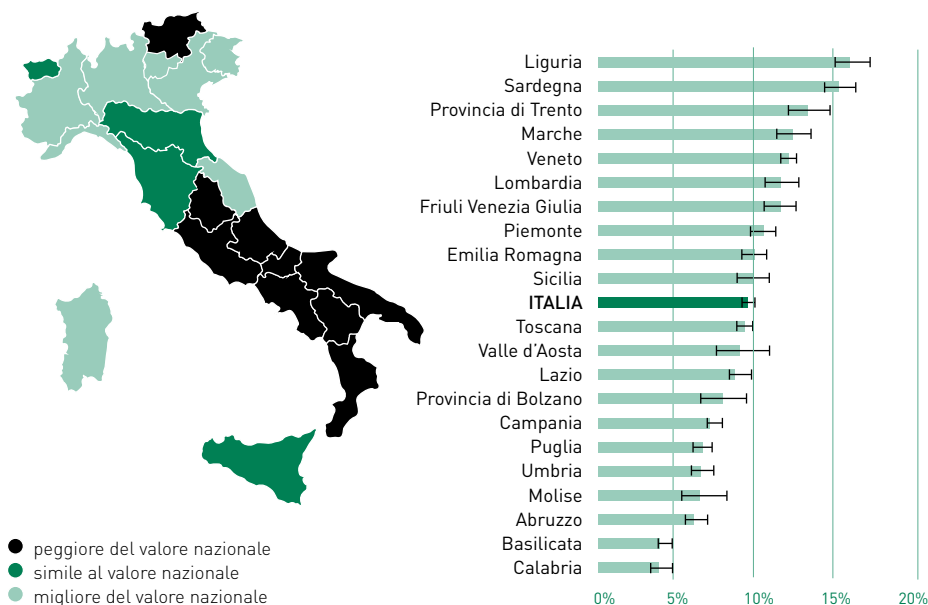


FIGURA 51. Consumo di frutta e verdura tra i 18-69enni per regione di residenza (dati standardizzati per età)

Consumo di frutta e verdura

Meno di 5 adulti su 10 consumano non più di 2 porzioni al giorno di frutta o verdura, meno di 4 su 10 ne consumano 3-4 porzioni, mentre solo 1 persona su 10 ne consuma la quantità raccomandata dalle linee guida per una corretta alimentazione, ovvero cinque porzioni al giorno (*five a day*). Consumare almeno 5 porzioni di frutta e verdura al giorno, come raccomandato, è un'abitudine che cresce con l'avanzare dell'età, è più frequente fra le donne e fra le persone senza difficoltà economiche.

Il gradiente geografico è chiaro e mostra che l'adesione al *five a day* scende significativamente nelle Regioni centrali e meridionali rispetto a quelle del Nord Italia.

Tabella 36 – Figura 51

Frutta e verdura

	Prevalenze Grezze			Prevalenze standardizzate per età		
	Aderenti al <i>five a day</i>			Aderenti al <i>five a day</i>		
	%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	10,8	10,3	11,4	10,6	10,1	11,2
Valle d'Aosta	9,0	7,6	10,8	9,1	7,6	10,8
Lombardia	11,6	10,6	12,7	11,6	10,6	12,7
P.A.Bolzano	7,6	6,3	9,0	7,9	6,6	9,4
P.A.Trento	13,3	12,0	14,7	13,2	12,0	14,6
Veneto	12,1	11,6	12,6	12,0	11,5	12,5
Friuli Venezia Giulia	12,0	11,1	12,9	11,6	10,7	12,5
Liguria	16,4	15,3	17,6	15,9	14,8	17,1
Emilia Romagna	10,1	9,6	10,7	10,0	9,5	10,6
Toscana	9,5	9,0	10,0	9,3	8,8	9,8
Umbria	6,6	5,9	7,3	6,5	5,8	7,3
Marche	12,5	11,4	13,7	12,3	11,2	13,4
Lazio	8,8	8,3	9,4	8,8	8,3	9,3
Abruzzo	6,2	5,5	7,0	6,2	5,5	6,9
Molise	6,6	5,2	8,3	6,5	5,1	8,1
Campania	7,1	6,4	7,8	7,1	6,5	7,8
Puglia	6,5	6,0	7,0	6,6	6,1	7,2
Basilicata	4,0	3,5	4,7	4,0	3,5	4,7
Calabria	4,0	3,4	4,7	4,0	3,4	4,6
Sicilia	9,7	8,9	10,6	10,0	9,1	10,9
Sardegna	15,4	14,3	16,5	15,2	14,2	16,3
Italia	9,6	9,4	9,8	9,6	9,4	9,8

TABELLA 36. Consumo giornaliero di 5 o più porzioni di frutta e verdura fra 18-69enni per regione di residenza (dati standardizzati per età)

Definizioni operative degli indicatori PASSI

Il consumo giornaliero di frutta e verdura è misurato con il numero di porzioni di frutta e/o verdura che una persona dichiara di consumare abitualmente

al giorno. Per la determinazione di una porzione di frutta o verdura nel questionario PASSI si fa riferimento ad un quantitativo di frutta o verdura cruda che può essere contenuto sul palmo di una mano, oppure mezzo piatto di verdura

cotta. Questa quantità corrisponde all'incirca a 80 grammi di questi alimenti. Secondo la letteratura, è raccomandata l'assunzione giornaliera di 400 gr di frutta o verdura, equivalente a cinque porzioni da 80 grammi (*five a day*).

Eccesso ponderale

Circa 4 adulti su 10 risultano in eccesso ponderale, ovvero 3 in sovrappeso e 1 obeso. L'essere in eccesso ponderale è una caratteristica più frequente al crescere dell'età, fra gli uomini rispetto alle donne, fra le persone con molte difficoltà economiche e fra le persone con un basso livello di istruzione.

Il gradiente geografico è chiaro e mostra quote crescenti di persone in sovrappeso o obese dal Nord al Sud Italia ^{Figura 52}. La Campania continua a detenere il primato per

Eccesso ponderale	Prevalenze Grezze								
	Sovrappeso			Obesi			Eccesso ponderale (Sovrappeso o Obeso)		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	28,4	27,6	29,3	8,0	7,5	8,6	36,5	35,6	37,3
Valle d'Aosta	26,8	24,4	29,4	9,6	8,1	11,4	36,4	33,8	39,2
Lombardia	27,9	26,5	29,4	8,2	7,3	9,2	36,1	34,6	37,7
P.A.Bolzano	26,0	23,9	28,2	7,6	6,4	9,1	33,6	31,3	35,9
P.A.Trento	28,0	26,3	29,7	7,9	6,9	9,1	35,9	34,1	37,8
Veneto	30,3	29,7	31,0	9,9	9,5	10,3	40,2	39,5	40,9
Friuli Venezia Giulia	31,2	30,0	32,4	10,5	9,7	11,4	41,7	40,4	43,0
Liguria	27,0	25,8	28,3	8,4	7,6	9,3	35,4	34,1	36,8
Emilia Romagna	31,0	30,1	31,9	11,8	11,3	12,4	42,8	41,9	43,7
Toscana	28,5	27,7	29,3	8,2	7,7	8,7	36,7	35,9	37,5
Umbria	32,1	30,9	33,4	10,2	9,4	11,1	42,3	41,0	43,6
Marche	34,0	32,4	35,7	8,3	7,4	9,3	42,3	40,6	43,9
Lazio	31,4	30,5	32,2	9,5	9,0	10,1	40,9	40,0	41,8
Abruzzo	34,0	32,5	35,4	10,9	10,0	11,9	44,9	43,4	46,3
Molise	34,4	31,3	37,6	13,4	11,3	15,9	47,8	44,7	51,0
Campania	37,4	36,0	38,8	13,6	12,7	14,6	51,0	49,6	52,4
Puglia	33,2	32,2	34,2	12,4	11,7	13,1	45,5	44,5	46,5
Basilicata	34,9	33,5	36,4	9,4	8,6	10,4	44,3	42,9	45,9
Calabria	34,0	32,5	35,6	11,2	10,1	12,3	45,2	43,6	46,8
Sicilia	34,8	33,4	36,3	13,3	12,2	14,4	48,1	46,6	49,6
Sardegna	27,5	26,2	28,9	10,1	9,2	11,2	37,6	36,2	39,1
Italia	31,7	31,4	32,0	10,5	10,3	10,8	42,2	41,9	42,5

TABELLA 37. Sovrappeso, obesità ed eccesso ponderale per regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età)

quota più alta di persone in eccesso ponderale (1 persona su 2). Seguono Sicilia, Molise e Puglia con valori non molto distanti. Nella Tabella 37 è riportato il dettaglio per sovrappeso e obesità.

Le persone in sovrappeso o obese sembrano essere poco consapevoli del loro stato di eccesso ponderale e non si percepiscono tali: fra le persone in sovrappeso meno della metà ritiene troppo alto il proprio peso corporeo; fra le persone obese c'è maggiore

Prevalenze standardizzate per età								
Sovrappeso			Obesi			Eccesso ponderale (Sovrappeso o Obeso)		
%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
27,9	27,1	28,8	7,8	7,3	8,4	35,8	34,9	36,6
26,3	23,9	28,9	9,5	8,0	11,4	35,9	33,2	38,6
28,0	26,6	29,5	8,1	7,2	9,1	36,1	34,6	37,7
26,3	24,2	28,5	7,9	6,6	9,4	34,1	31,8	36,5
27,8	26,1	29,5	8,0	7,0	9,1	35,7	34,0	37,6
30,1	29,5	30,8	9,8	9,4	10,3	39,9	39,3	40,6
30,3	29,1	31,5	9,8	9,1	10,6	40,1	38,8	41,4
25,9	24,7	27,2	7,9	7,2	8,7	33,8	32,5	35,2
30,5	29,7	31,4	11,6	11,0	12,2	42,1	41,3	43,0
27,9	27,1	28,6	7,9	7,5	8,4	35,8	35,0	36,6
31,7	30,4	33,0	9,9	9,1	10,7	41,6	40,3	42,9
33,6	32,0	35,2	8,0	7,2	8,9	41,6	40,0	43,2
31,2	30,3	32,0	9,4	8,9	10,0	40,6	39,7	41,5
33,9	32,5	35,3	10,8	9,9	11,8	44,7	43,2	46,2
33,7	30,7	36,8	13,5	11,4	15,9	47,1	44,0	50,3
38,1	36,7	39,5	14,1	13,1	15,1	52,2	50,8	53,6
33,7	32,7	34,7	12,6	11,9	13,4	46,3	45,2	47,3
35,2	33,7	36,7	9,5	8,6	10,4	44,7	43,2	46,2
34,6	33,0	36,1	11,3	10,3	12,4	45,9	44,3	47,5
35,2	33,7	36,7	13,5	12,4	14,6	48,7	47,1	50,2
27,3	26,0	28,6	9,9	9,0	10,9	37,2	35,8	38,6
31,6	31,3	31,9	10,5	10,3	10,7	42,1	41,8	42,4

Definizioni operative degli indicatori PASSI

- **Persona in sovrappeso:** è una persona con un Indice di massa corporea (Imc)* compreso tra 25,0 e 29,9 kg/m² calcolato dai valori autoriferiti di peso e altezza.
- **Persona obesa:** è una persona con un Indice di massa corporea (Imc) maggiore o uguale a 30,0 kg/m² calcolato dai valori autoriferiti di peso e altezza.
- **Persona in eccesso ponderale:** è una persona con un Indice di massa corporea (Imc) maggiore o uguale a 25,0 kg/m² calcolato dai valori autoriferiti di peso e altezza; ovvero in sovrappeso o obesa.

* L'indice di massa corporea (o Body Mass Index-BMI) è uguale a [Peso, in Kg] / [Altezza, in metri]².

consapevolezza, tuttavia non è trascurabile il numero di persone (1 su 10) che ritiene il proprio peso non troppo alto. Generalmente le donne sono più consapevoli del problema rispetto agli uomini e l'essere coscienti del proprio eccesso ponderale favorisce l'adozione di comportamenti alimentari corretti.

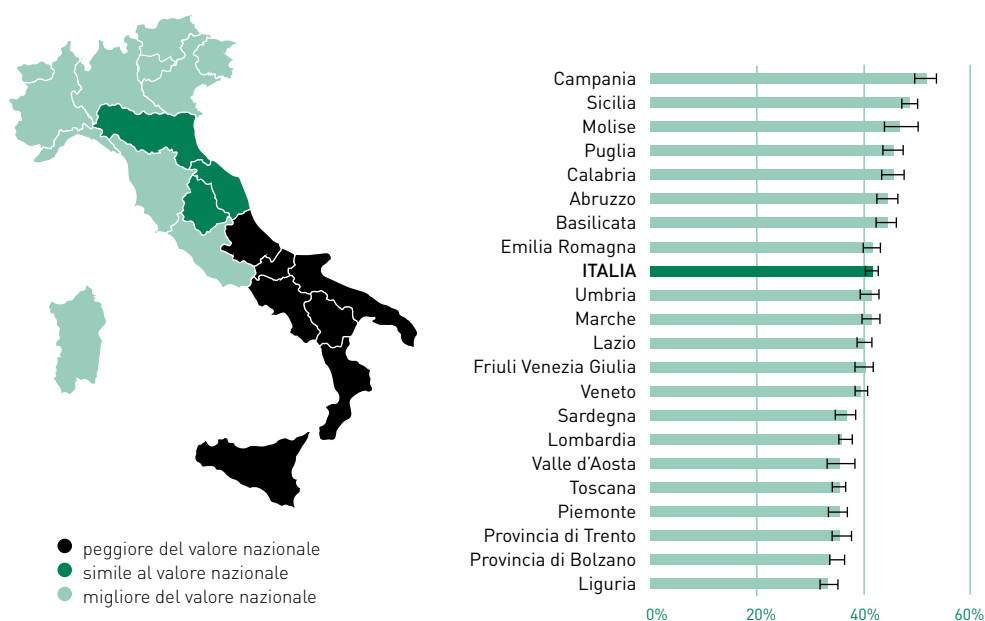


FIGURA 52. Eccesso ponderale tra i 18-69enni per regione di residenza (dati standardizzati per età)

12 Fonti e metodologia AIRTUM

Direttivo AIRTUM e AIRTUM Working Group

segreteria.airtum@inferenze.it

Registri Tumori AIRTUM

Con il termine di Registro Tumori di popolazione si indica un sistema per la raccolta di informazioni relative alle diagnosi tumorali, ai percorsi di cura e agli esiti riferiti ad un'intera popolazione nota. I Registri Tumori clinici od 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 ai Centri di eccellenza che raccolgono pazienti non solo della propria area, ma di altre Regioni – fanno sì che le informazioni prodotte da questi Registri non siano esprimibili come esperienza della popolazione generale.

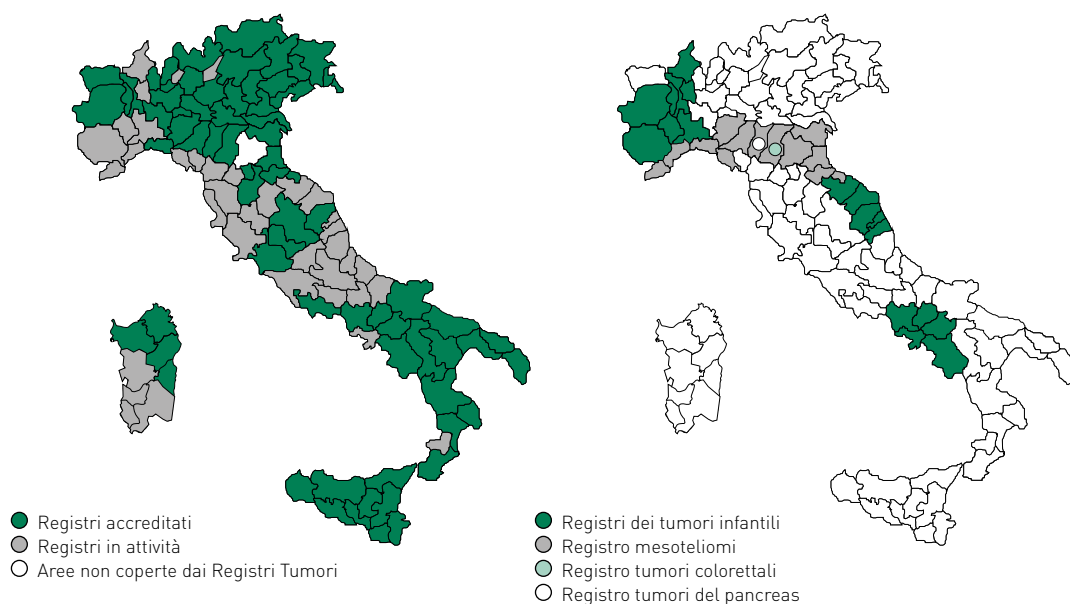


FIGURA 53. I Registri Tumori in Italia

I Registri Tumori di popolazione rappresentano un importante strumento per il monitoraggio della patologia oncologica. In diversi Paesi, come ad esempio quelli del Nord Europa, l'attività di registrazione dei tumori avviene sull'intero territorio nazionale, mentre in altre nazioni, come in Italia, esistono Registri attivi in aree locali. In Italia l'attività di registrazione dei tumori si è sviluppata a partire dalla fine degli anni '70, attraverso la nascita di iniziative che hanno coinvolto la popolazione di aree amministrative di varia dimensione (da quella comunale a quella regionale). La rete di Registri Tumori italiani riuniti nell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM), comprende 49 Registri Tumori generali (che raccolgono informazioni su tutti i tumori) e 7 Registri Tumori specializzati (per fasce d'età o per specifico tumore, sempre riguardanti un'intera popolazione) e condivide un archivio centralizzato. Nel complesso circa 41 milioni di italiani, ^{Figura 53} pari a circa il 70% 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 online (www.registri-tumori.it).

Note relative ai metodi impiegati

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

Qual è il rischio di ammalarsi di tumore?

Il rischio cumulativo di ammalarsi è stato calcolato sulla base dei tassi di incidenza età-specifici fino a 84 anni, da 0 a 49 anni, da 50 a 69 anni e da 70 a 74 anni del Pool AIRTUM 2008-2013. Rischio cumulativo = $1 - e^{-(H \cdot \sum T_i / K)}$ in cui T_i = tasso specifico per età; H = ampiezza delle classi d'età; Σ = sommatoria per classi d'età; K = solitamente 100.000.

Quanti nuovi tumori saranno diagnosticati in Italia nel 2018? Stime regionali

Le stime di incidenza per l'anno 2018 sono state prodotte applicando i tassi età, sesso, sede e area specifici del Pool AIRTUM, proiettati al 2018, alla popolazione italiana residente nell'anno 2018, prevista dall'ISTAT (ipotesi centrale - www.demo.istat.it). La proiezione dei tassi 2010-2014 al 2018 è stata ottenuta moltiplicando i tassi di incidenza età e area geografica specifici per il relativo coefficiente di cambiamento percentuale medio annuo (APC) per il periodo 2003-2014 (o l'intervallo più recente nel caso si sia verificato un cambiamento di tendenza), con livello di dettaglio di sede, sesso, macro-fascia di età.

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 2010-2014, come rapporto tra il numero di casi relativi ad una specifica sede sul totale dei tumori diagnosticati (esclusi i carcinomi della cute), separatamente per uomini e donne.

Decessi ISTAT per tumore in Italia nel 2015

Sono stati considerati i dati nazionali relativi al numero di decessi osservati nell'an-

no 2015. Queste informazioni sono prodotte e distribuite dall'Istituto Nazionale di Statistica (<http://www.istat.it/it/archivio>).

Qual è la sopravvivenza dei pazienti con tumore e come cambia a distanza dalla diagnosi?

La sopravvivenza netta è calcolata sulla casistica del Pool AIRTUM diagnosticata nel periodo 2005-09, con informazioni sullo stato in vita aggiornate al 31/12/2014 (AIRTUM WG. *I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza*. Epidemiol Prev 2017; 41 (2):Suppl.) La sopravvivenza netta è stata calcolata applicando il metodo di Pohar Perme. Questo metodo stima la sopravvivenza netta pesando ciascuna osservazione per l'inverso della sua sopravvivenza attesa. In questo studio le stime della sopravvivenza attesa sono basate sulle tavole di mortalità ISTAT specifiche per Provincia in cui opera il registro, stratificate per età, sesso e anno di calendario (www.demo.istat.it). I confronti con i periodi precedenti sono stati selezionati dai rapporti AIRTUM precedentemente pubblicati (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; AIRTUM WG. *I tumori in Italia, rapporto 2007: Sopravvivenza*. Epidemiol Prev 2007; 31 (1):Suppl. 1; AIRTUM WG. *I tumori in Italia, rapporto 2011: Sopravvivenza*. Epidemiol Prev 2011; 26 (5-6):Suppl. 1).

Dati di prevalenza

Sono riportati i dati pubblicati nell'articolo Guzzinati S, Virdone S, De Angelis R, Panato C, Buzzoni C, Capocaccia R, et al. *Characteristics of people living in Italy after a cancer diagnosis in 2010 and projections to 2020*. BMC Cancer. 2018 Feb 9;18(1):169. doi: 10.1186/s12885-018-4053-y. e nella monografia AIRTUM 2014 (AIRTUM WG. *Prevalenza e guarigione da tumore in Italia, rapporto 2014*. Epidemiol Prev 2015; 38 (6) Suppl. 1:1-144). Con il termine prevalenza si identificano gli individui di una popolazione che in un dato istante presentano la malattia di interesse. La prevalenza è solitamente espressa come la proporzione di soggetti "malati" sulla popolazione residente nell'area indagata a una certa data. La prevalenza, basata sui dati dei Registri Tumori, è calcolata conteggiando tutti i casi incidenti dall'anno di inizio dell'attività di registrazione, vivi al 1° gennaio 2010. È stata stimata la prevalenza negli anni successivi sulla base della variazione media annua osservata nel periodo più recente.

Gli andamenti temporali

Sono riportati i tassi standardizzati sulla nuova popolazione europea relativi alla casistica AIRTUM incidente nel periodo 2003-2014 e ai decessi occorsi nella medesima area nello stesso periodo. I cambiamenti sono indicati come in riduzione o in aumento se presente nel periodo un APC significativamente diverso da 0. Nell'ambito del periodo sono stati ricercati punti di cambiamento del trend con un'analisi join-point, questo spiega la presenza di più segni di andamento nello stesso periodo. Gli APC del periodo più recente sono stati proiettati fino al 2018.

Popolazione standard europea

Nella presente monografia per il calcolo dei tassi standardizzati di incidenza e mortalità è stata utilizzata la nuova popolazione standard europea (Eurostat 2013, <http://>

ec.europa.eu/eurostat/documents/3859598/5926869/KS-RA13-028-EN.PDF/e713fa79-1add-44e8-b23d-5e-8fa09b3f8f), nella quale la popolazione in età avanzata è più rappresentata rispetto a quanto non fosse nella popolazione standard europea; la nuova popolazione standard europea è quindi più vicina alla reale distribuzione per età osservata in Italia oggi.

Confronti geografici nazionali

Sono confrontati i tassi di incidenza standardizzati sulla nuova popolazione europea relativi alla casistica del Pool AIRTUM 2010-2014 specifici per sede e per il totale dei tumori. I tassi sono standardizzati con metodo diretto sulla popolazione nuova europea, al fine di eliminare l'effetto della diversa proporzione di anziani nelle varie aree. Sono state confrontate la sopravvivenza relativa (AIRTUM WG. *I tumori in Italia, rapporto 2016: Sopravvivenza*. Epidemiol Prev 2017; 41(2) Suppl.) e la prevalenza completa (AIRTUM WG. *Prevalenza e guarigione da tumore in Italia, rapporto 2014*. Epidemiol Prev 2015; 38 (6) Suppl. 1:1-144).

Tumori non melanomatosi della cute

Nella presente monografia sono riportati alcuni indicatori epidemiologici relativi ai tumori non melanomatosi della cute. I carcinomi della cute per le loro peculiarità biologiche e cliniche, nonché per la difficoltà per i registri di effettuarne una raccolta esaustiva, non sono solitamente presentati tra gli indicatori di incidenza, sopravvivenza e prevalenza pubblicati routinariamente. Alcuni registri dichiarano di non effettuarne la raccolta. Sono stati selezionati i dati di 23 registri che raccolgono questa informazione e sono presentate le stime di incidenza. Le stime di incidenza riportate sono relative solo alle prime diagnosi di carcinomi squamosi (codici morfologici: 8050-8089) e carcinomi basocellulari (codici morfologici: 8090-8119) (<http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol109/mono109.pdf>), sui livelli di esposizione che caratterizzano il nostro Paese (European Environment Agency, *Report No 28/2016: Air quality in Europe - 2016 report*).

La rete dei registri tumori AIRTUM

Registri generali

REGISTRO TUMORI DELL'ALTO ADIGE TUMORREGISTER SÜDTIROL

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

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

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

REGISTRO TUMORI DI AVELLINO

ASL Avellino Dipartimento di Prevenzione SEP (Servizio
Epidemiologia e Profilassi)
Via Circumvallazione 77, Avellino
email: registrotumori@aslavellino.it

*Maria Antonietta Ferrara, Mariella Ferrucci, Maria Fierro,
Lidja Bogdanovic, Mafalda Adda, Donatella Camerlengo,
Carmela Matarazzo, Elisa Iervolino.*

REGISTRO TUMORI ASL BAT (BARLETTA - ANDRIA - TRANI)

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

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

REGISTRO TUMORI DI BARI SEZIONE REGISTRO PUGLIA

Dipartimento di Prevenzione della ASL di Bari
Lungomare Starita, 6 - Bari
tel.: 080 5842354 - fax: 080 5842425
e-mail: sisp.e.caputo@asl.bari.it

*Enrico Caputo, Domenico Carbonara, Giacomo Gravina,
Deborah Fracchiolla, Carmen Perrone.*

REGISTRO TUMORI BASILICATA

IRCCS CROB
Via Padre Pio 1, 85028 Rionero in Vulture (PZ)

UO Epidemiologia Clinica, Biostatistica e Registro
Tumori tel: 0972 726720
e-mail: rocco.galasso@crob.it

Rocco Galasso, Luciana Del Riccio, Donato Napolitano.

REGISTRO TUMORI DELLA ATS DI BERGAMO

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

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

REGISTRO TUMORI DI BENEVENTO

Dipartimento di Prevenzione
Via Mascellaro, 1 Benevento
tel. 0824 308354
e-mail: registro.tumori@aslbenevento1.it, dp.sep@pec.
aslbenevento.it

Annarita Citarella, Inf. Ermelinda Zollo operatore

REGISTRO TUMORI DELL'ATS DI BRESCIA

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

*Michele Magoni, Cinzia Gasparotti, Emanuela Maifredi,
Ornella Salvi, Maria Puleio, Claudia Gerevini, Roberto Festa.*

REGISTRO TUMORI ASL BRINDISI - SEZIONE REGISTRO PUGLIA

U.O. Statistica ed Epidemiologia
Piazza Antonino Di Summa, 72100 Brindisi
tel: 0831 510021
e-mail: antoninoardizzzone@asl.brindisi.it

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

REGISTRO TUMORI ASL DI CASERTA

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

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

REGISTRO TUMORI INTEGRATO DI CATANIA, MESSINA, ENNA

Dipartimento G.F. Ingrassia,
Via Santa Sofia 87, 95123 Catania
tel: 0953782181-2110 – fax: 095 3782110
e-mail: segreteria@registrotumoriintegrato.it

S. Sciacca, A. Benedetto, L. Calabretta, A. Caruso, M. Castaing, A. Di Prima, Y. Dinaro, P. Fidelbo, G. Grosso, A. Ippolito, E. Irato, A. Leone, F. Paderni, P. Pesce, S. Pollina Addario, A. Savasta, C. Sciacchitano, A. Torrissi, A.A.M. Torrissi, M. Varvarà, C. Viscosi.

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

REGISTRO TUMORI DELL'ASP DI CATANZARO

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

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

REGISTRO TUMORI DELL'ATS DELL'INSUBRIA

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

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

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

REGISTRO TUMORI CREMONA

Servizio Epidemiologia e Registri di Popolazione ASL della Provincia di Cremona

Via San Sebastiano 14, 26100 Cremona
tel: 0372 497213 - fax 0372 497610
e-mail: registro.tumori@aslcremona.it

Paolo Ricci, Cristiano Belluardo, Chiara Davini, Silvia Lucchi, Marco Villa, Emanuela Anghinoni, Salvatore Mannino.

Si ringraziano per il sostegno e la collaborazione ricevuti: la Regione Lombardia e la Direzione Strategica aziendale, le Aziende Ospedaliere e Case di Cura che hanno contribuito alla collazione della documentazione clinica necessaria e tutti coloro che si sono prodigati per l'attività del Registro Tumori.

REGISTRO TUMORI DELL'AREA VASTA EMILIA CENTRALE

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

Stefano Ferretti, Laura Marzola, Elena Migliari, Nada Carletti, Patrizia Biavati.

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

REGISTRO TUMORI PROVINCIA DI FOGGIA

Sezione del Registro Tumori Puglia
S.C. di Statistica ed Epidemiologia Asl Foggia
c/o P.O. "Teresa Masselli-Mascia" San Severo,
Viale 2 Giugno, 264 - 71016 San Severo (FG)
tel./fax: 0882200436
e-mail: registrotumori-provinciafoggia@gmail.com

Fernando Palma, Carla Cataneo, Maria Marinelli.

Per il fondamentale apporto alle attività del RT si ringraziano: le Collaboratrici co.co.co. e borsiste; il Centro di Coordinamento del Registro Tumori Puglia; la LILT (Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori), sezione Provincia di Foggia; i Direttori Sanitari, gli Archivisti e tutto il Personale delle Strutture Ospedaliere Provinciali (IRCCS "Casa Sollievo della Sofferenza" San Giovanni Rotondo; AOU "Ospedali Riuniti" Foggia; P.O. di Cerignola, Lucera, Manfredonia, San Severo; Case di Cura); tutti coloro che collaborano volontariamente.

REGISTRO TUMORI DEL FRIULI VENEZIA GIULIA

Direzione Centrale Salute, Trieste
c/o IRCCS CRO, Aviano
tel: +39 0434 659354 - fax: 0434 659231
e-mail: registro.tumori@sanita.fvg.it

Diego Serraino, Tiziana Angelin, Ettore Bidoli, Silvia Birri, Luigino Dal Maso, Margherita De Dottori, Emilia De Santis, Ornella Forgiarini, Antonella Zucchetto, Loris Zanier.

REGISTRO TUMORI REGIONE LIGURIA

Epidemiologia Clinica, Ospedale Policlinico San Martino, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico per l'Oncologia
Largo Rosanna Benzi 10, 16132 Genova
tel: +39 010 5558-449/573/326 – fax: 010 5558-302
e-mail: rosa.filiberti@hsanmartino.it

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

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

REGISTRO TUMORI DI POPOLAZIONE DELLA PROVINCIA DI LATINA

c/o direzione azienda AUSL Latina,
Centro direzionale Latina Fiori
viale P.L. Nervi, 04100 Latina
tel: +39 0773 6553437 – fax: 0773 6553499
e-mail: registrotumori@ausl.latina.it

Fabio Pannozzo, Susanna Busco, Ivan Rashid, Valerio Ramazzotti, Maria Cecilia Cercato, Maurilio Natali, Walter Battisti, Isabella Sperduti, Leonarda Macci, Ester Bugliarello, Edvige Bernazza, Lucilla Tamburo, Miriana Rossi, Simonetta Curatella, Silvana Tamburrino, Silvia Fattoruso, Giuseppina Serafini, Orsola Valerio.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI LECCE- SEZIONE RTP

UOC Epidemiologia e statistica, Azienda ASL Lecce
Via Miglietta, Lecce
e-mail: uose@ausl.le.it
U.O. Registro Tumori, Polo Oncologico Vito Fazzi
Piazza Muratore, Lecce
tel: 0832 661921-909 – fax: 0832 661917
e-mail: rtle@ausl.le.it, uose@ausl.le.it

Fabrizio Quarta, Anna Melcarne Maria, Grazia Golizia, Costanza Arciprete, Maria Pia Trisolini.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MACERATA

Scuola di Bioscienze e Medicina Veterinaria,
Università di Camerino
via Gentile III da Varano, 62032 Camerino (MC) tel: 0737 402403 – fax: 0737 402403
e-mail: susanna.vitarelli@unicam.it
sito internet: www.unicam.it/tumori
Susanna Vitarelli, Sonia Manasse, Elisabetta Polimanti.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MANTOVA

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

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

REGISTRI TUMORI REGIONE LOMBARDIA REGISTRO TUMORI DELLA CITTÀ METROPOLITANA DI MILANO

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

Antonio Giampiero Russo, Midiala Pinon, Annamaria Bonini, Simona Ghilardi, Cinzia Giubelli, Maria Quattrocchi, Maria Teresa Vighi.

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

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI MODENA

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

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

REGISTRI TUMORI REGIONE LOMBARDIA REGISTRO DELLA ATS DELLA BRIANZA

UOC di Epidemiologia
Viale Elvezia 2, 20900 Monza IMBI
tel: 039 2384068 – fax: 039 2384330
e-mail: epidemiologia@ats-brianza.it

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

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

REGISTRO TUMORI DI POPOLAZIONE DELLA REGIONE CAMPANIA

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

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

REGISTRO TUMORI DI NUORO

UO Registro Tumori di Nuoro
(ASL di Nuoro e ASL di Lanusei)
via Trieste 80, 08100 Nuoro
tel: + 39 0784 240843/0784 240811
e-mail: epiprosal@aslnuoro.it

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

REGISTRO TUMORI DI PALERMO E PROVINCIA

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

Francesco Vitale (Direttore), Rosanna Cusimano (ASP Palermo), Rosalba Amodio, Maria Angela Brucculeri, Giovanni Bucalo, Maria Antonietta Cascio, Alessandro Costa, Rita Mannino, Sergio Mazzola, Walter Mazzucco, Barbara Ravazzolo, Giuseppa Rudisi, Rosalba Staiti, Raffaella Sunseri, Adele Traina, Rosalia Valenti, 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
e-mail: michiara@ao.pr.it

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

Si ringraziano il professor Enrico Maria Silini, direttore dell'Istituto di Anatomia Patologica, Università di Parma, il dottor Alberto Tardini, del Laboratorio CERB di Parma e il dottor Giuseppe Ugolotti del Laboratorio di Citologia, azienda USL Parma, la dott.ssa Dina Gnappi dell'Ufficio Mobilità Sanitaria, Azienda Unità Sanitaria Locale Parma.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI PAVIA

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

Lorenza Boschetti, Carlo Cerra*, Simona Migliazza*, Elena Reggiani*, Anna Verri §, Giovanna Tagliabue^, Paolo Contiero^*

** personale ATS di Pavia*

§ convenzioni con Università di Pavia

^ convenzioni in convenzione dipendenti della Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano.

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

REGISTRO TUMORI PIACENZA

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

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

REGISTRO TUMORI ASP RAGUSA PER LE PROVINCE DI CALTANISSETTA E RAGUSA

Dipartimento di Prevenzione Medica Azienda Sanitaria Provinciale (ASP) Ragusa
via Dante 109, 97100 Ragusa
tel: +39 0932 600055 - fax: +39 0932 682169
e-mail: rosario.tumino@asp.rg.it

Rosario Tumino, Giuseppe Cascone, Graziella Frasca, Maria Concetta Giurandella, Caterina Martorana, Gabriele Morana, Carmela Nicita, Patrizia Concetta Rollo, Maria Grazia Ruggeri, Eugenia Spata, Stefania Vacirca.

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

REGISTRO TUMORI REGGIO

AUSL, ASM-IRCCS
Unità di epidemiologia, Azienda USL di Reggio Emilia
via Amendola, 2, 42100 Reggio nell'Emilia (RE)
tel: +39 0522 335303 - fax: +39 0522 335460
e-mail: mangone.lucia@ausl.re.it

Lucia Mangone, Massimo Vicentini, Enza Di Felice, Annamaria Pezzarossi, Francesca Ferrari, Francesca Roncaglia,, Barbara Braghiroli, Claudio Sacchetti.

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

REGISTRO TUMORI ASP REGGIO CALABRIA

c/o Presidio Ospedaliero

Contrada Verga, 89044 Locri (RC)

tel/fax: +390964 29696, +390964 399360,

+390964399083, 390964399493

e-mail: registrotumoriasprc@gmail.com,

registrotumori.asprc@certificatamail.it

Filomena Zappia, Santa Valenti Clemente, Romina Vincenzi, Salvatore Cataldo

Si ringraziano i Collaboratori del Registro, le Direzioni Sanitarie, gli Anatomo- Patologi, i Dirigenti Medici delle Strutture pubbliche e private accreditate, i Medici di Medicina Generale e i Direttori dei Registri Tumori Italiani per il loro contributo.

REGISTRO TUMORI DELLA ROMAGNA

Registro Tumori della Romagna - IRCSS Istituto scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori (I.R.S.T.)

Via P. Maroncelli 40/42, 47014 Meldola (FC)

tel: +39 0543 739450 - fax: +39 0543 739459

e-mail: rtromagna@irst.emr.it,

fabio.falcini@austromagna.it

Fabio Falcini, Americo Colamartini, Lauro Bucchi, Stefania Giorgetti, Orietta Giuliani, Monica Palumbo, Rosa Vattiato, Alessandra Ravaioli, Silvia Mancini, Mila Ravegnani, Benedetta Vitali, Carlo Cordaro, Chiara Balducci, Licia Caprara.

Si ringraziano Marinella Amadori e Chiara Tonelli.

REGISTRO TUMORI DI POPOLAZIONE DELLA ASL SALERNO

Via F. Ricco 50, 84014 Nocera Inferiore

tel: +39 081 9212138 - fax: +39 081 9212056

e-mail: dp.sep.nord@aslsalerno.it,

a.caiazzo@aslsalerno.it

Anna Luisa Caiazzo, Rossella Cavallo, Antonio Francesco Gennaro Colavolpe, Antonio D'Alessandro, Arturo Iannelli, Clorinda Lombardo, Gennaro Senatore.

REGISTRO TUMORI PROVINCIA DI SASSARI

c/o Centro Epidemiologico Aziendale - Dipartimento di Prevenzione - Assl Sassari

Via Rizzeddu 21, Sassari

Tel.: 079 2062446/2447

e-mail: rosaria.cesaraccio@atssardegna.it,

danielarita.pirino@atssardegna.it

Rosaria Cesaraccio, Daniela Pirino, Amelia Sechi, Daniela Piras, Giannalisa Pitzus, Francesco Mura.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI SIRACUSA

Azienda Sanitaria Provinciale di Siracusa

Corso Gelone 17, 96100 Siracusa

tel: +39 0931 484341/484172 - fax: 0931 484383

e-mail: rtp@asp.sr.it

Francesco Tisano, Anselmo Madeddu, Salvatore Sciacca, Ylenia Dinaro, Angela Muni, Antonino Colanino Ziino, Francesca Bella, Luisella Rossitto.

REGISTRO TUMORI DI SONDRIO

ASL della Provincia di Sondrio

tel: +39 0342 555882 - fax: +39 0342 555859

e-mail: registro.tumori@ats-montagna.it,

ac.fanetti@ats-montagna.it

www.asl.sondrio.it/registro_tumori/

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

REGISTRO TUMORI PIEMONTE

Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica (CPO) Piemonte
AOU Città della salute e della scienza di Torino
via S. Francesco da Paola 31, 10123 Torino

tel: +39 011 5665355 - fax 011 5665362

e-mail: roberto.zanetti@cpo.it

www.cpo.it

Roberto Zanetti, Stefano Rosso, Silvia Patriarca, Rossana Prandi, Irene Sobrato, Franca Gilardi, Paola Busso, Lidia Sacchetto.

REGISTRO TUMORI DI TARANTO

Sezione del Registro Tumori Puglia

SC Statistica Epidemiologia ASL TA

Settore Registro Tumori, Viale Virgilio 31, 74121 Taranto

www.sanita.puglia.it/portal/page/portal/SAUSSC/

Organismi%20e%20centri%20regionali/Registro%20

Tumori%20Puglia

tel: 099-7786775 - fax: 099-7786819

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

REGISTRO TUMORI TOSCANO

Istituto per lo studio e la prevenzione oncologica (ISPO)

SS Infrastruttura registri, SC di Epidemiologia clinica

Via delle Oblate 2, Ponte Nuovo

palazzina 28/A, 50141 Firenze

tel: +39 055 7972508/+39 055 7972512

fax: +39 055 7972588

e-mail caldarella@ispro.toscana.it

Adele Caldarella, Anna Maria Badiali, Giulia Bertini, Carlotta Buzzoni, Valentina Cacciarini, Marco Ceroti, Antonella Corbinelli, Enrica Fornai, Teresa Intrieri,

Gianfranco Manneschi, Annalisa Roselli, Carmen Beatriz Visioli, Donatella Zagni, Marco Zappa.

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI TRAPANI-AGRIGENTO

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

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

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI TRENTO

Servizio Epidemiologia Clinica e Valutativa
Azienda provinciale per i servizi sanitari Centro per i servizi sanitari
viale Verona, 38123 Trento
tel: +39 0461 904638 - fax: +39 0461 904645
e-mail: silvano.piffer@apss.tn.it, robertovito@apss.tn.it

Silvano Piffer, Roberto Rizzello, Lucia Bombarda, Maria Gentilini, Mariangela Pedron, Elena Clivati.

REGISTRO TUMORI UMBRO DI POPOLAZIONE

Dipartimento di specialità medico-chirurgiche e sanità pubblica, Sezione di sanità pubblica, Università degli Studi di Perugia
via del Giochetto, 06100 Perugia
tel: +39 075 5857366/5857335/5857329
fax: +39 075 5857317
e-mail: rtupop@unipg.it
www.unipg.it/~dipigmed/RTUP/RTUP.htm

Fabrizio Stracci, Daniela D'Alò, Massimo Scheibel, Daniela Costarelli, Francesco Spano, Stefania Rossini, Cinzia Santucci, Anna Maria Petrinelli, Clotilde Solimene, Fortunato Bianconi, Valerio Brunori.

REGISTRO TUMORI DELLA LOMBARDIA, PROVINCIA DI VARESE

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

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

Si ringraziano la Regione Lombardia, l'ASL di Varese, gli Ospedali, le Case di Cura, i medici di medicina generale e i comuni della Provincia di Varese per la preziosa collaborazione.

REGISTRO TUMORI DEL VENETO

Passaggio Gaudenzio 1, 35131 Padova
tel: +39 049 8778130 - fax: +39 049 8778147
e-mail: registro.tumori@regione.veneto.it
www.registrotumoriaveneto.it

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

REGISTRO TUMORI DELLA PROVINCIA DI VITERBO

UOC PreSAL - Dipartimento di Prevenzione
ASL Viterbo Cittadella della Salute (6° piano)
Via E. Fermi 15, 01100 Viterbo
tel.: 0761/236714
e-mail: registro.tumori@asl.vt.it

Angelita Brustolin, Simonetta Beggiato, Ivan Rashid, Silvana Saltalamacchia, Anna Capati, Patrizia Galeotti, Vito Gomes, Marco Montanaro, Francesco Poleggi, Giovanna Verrico, Augusto Quercia.

REGISTRO TUMORI DELLA REGIONE VALLE D'AOSTA/ VALLÉE D'AOSTE

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

Maurizio Castelli, Salvatore Bongiorno, Massimo De Padova, Tania D'Herin.

REGISTRO TUMORI COSENZA-CROTONE: AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE DI COSENZA

Via Calabria snc, 87100 Cosenza
Unità Operativa Screening Oncologici - Registro Tumori
Responsabile Dott.ssa Anna Giorno
tel: 0984 8933521, 0984 8933522
e-mail: annagiorno@virgilio.it

Anna Giorno, Pietro Vaccaro, Loredana Berardelli, Antonio Caputo, Mauro Maglia.

AZIENDA SANITARIA PROVINCIALE DI CROTONE

Via Saffo, 88900 Crotone
Unità Operativa Screening Oncologici - Registro Tumori
Responsabile Dott. Carmine La Greca
tel: 0962 924030 - 924483
e-mail: registrotumori@asp.crotone.it, registrotumori@pec.asp.crotone.it

Carmine La Greca, Raffaele Murgi, Marinella Commarà.

REGISTRO TUMORI ASL NA2 NORD

Via Nicola Amore 2, 80020, Casavatore(Na)
c/o Dipartimento di Prevenzione/UOC Epidemiologia e
Prevenzione ASL NA2 Nord
tel: 081/18840113/477
e-mail: registrotumori@aslnapoli2nord.it
registro.tumori@pec.aslnapoli2nord.it
Responsabile: Dott. Giancarlo D'Orsi

Maria Grazia Pelliccia, epidemiologo codificatore; Lucio Sanniola, rilevatore; Iolanda Somma, responsabile tecnico scientifico; Gaetano Bosso, codificatore; Francesco Esposito, codificatore; Raffaella Pirozzi, codificatore; Antonella Punzo, codificatore; Carmine Auricchio, responsabile amministrativo.

Registri specializzati

REGISTRO DEI TUMORI INFANTILI DEL PIEMONTE

SC Epidemiologia dei Tumori, CPO, AOU Città della Salute e della Scienza di Torino e Università degli studi di Torino, CPO Piemonte (Centro di riferimento per l'epidemiologia e la prevenzione oncologica in Piemonte)
via Santena 7, 10126 Torino
tel: +39 011 6334661
e-mail: carlotta.sacerdote@cpo.it
www.cpo.it

REGISTRO TUMORI INFANTILI E NEGLI ADOLESCENTI REGIONE MARCHE

Scuola in Scienze del farmaco e dei prodotti della salute, Centro ricerche igienistiche e sanitarie, ambientali, Università di Camerino
via Madonna delle Carceri 9, 62032 Camerino (MC)
tel: +39 0737 402400 / 402409 – fax: +39 0737 402438
e-mail: iolanda.grappasonni@unicam.it
www.unicam.it/tumori/registroinfantili/pag_inf_adol11t.htm

Iolanda Grappasonni, Cristiana Pascucci.

REGISTRO TUMORI INFANTILI CAMPANIA

Registro Tumori Infantili della Regione Campania, Azienda Ospedaliera Pediatrica di Rilievo Nazionale Santobono Pausilipon
Via della Croce Rossa 8, 80122 Napoli
tel: 081 2205200 - 2205208
e-mail: rti.campania@santobonopausilipon.it
www.santobonopausilipon.it/content/registro-tumori-infantili-regione-campania-rtic

Francesco Vetrano, Raffaella Buonocore, Maria Passaro, Patrizia Piga, Fabio Savoia, Marcella Sessa.

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

REGISTRO DEI TUMORI COLORETTALI DI MODENA

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

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

Si ringrazia la Regione Emilia Romagna per il contributo finanziario.

REGISTRO MESOTELIOMI LIGURIA

Centro Operativo Regionale (COR Liguria) del Registro Nazionale dei Mesoteliomi (ReNaM), Epidemiologia, IRCCS Policlinico Ospedale San Martino - IST
Largo Rosanna Benzi 10, 16132 Genova
tel: +39 010 5558557-8327 – fax: +39 010 5558336
e-mail: valerio.gennaro@hsanmartino.it - lucia.benfatto@hsanmartino.it

Valerio Gennaro, Lucia Benfatto, Davide Malacarne, Pier Aldo Canessa, Maria Giuseppina Campi e Giovanna Mazzucco [volontarie].

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

REGISTRO MESOTELIOMI DELLA REGIONE EMILIA ROMAGNA

Centro Operativo Regionale (COR) Emilia Romagna del Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM) presso AUSL di Reggio Emilia
Via G. Amendola 2, 42122 Reggio Emilia
tel: +39 0522/335415 - fax +39 0522/335460
e-mail: info.rem@ausl.re.it;

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

**REGISTRO TUMORI SPECIALISTICO DEL
PANCREAS DELLA PROVINCIA DI REGGIO
EMILIA**

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

Romano Sassatelli, Tiziana Cassetti, Massimo Vicentini.

13 Fonti e metodologia PASSI

Maria Masocco¹, Valentina Minardi², Benedetta Contoli³, Angelo D'Argenzio⁴,
Letizia Sampaolo⁵, Giuliano Carrozzi⁶

¹ Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute,
Istituto Superiore di Sanità - maria.masocco@iss.it

² Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute,
Istituto Superiore di Sanità - valentina.minardi@iss.it

³ Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e Promozione della Salute,
Istituto Superiore di Sanità - benedetta.contoli@iss.it

⁴ Dipartimento di Prevenzione, ASL Caserta; Direttore Unità Operativa Complessa
"Monitoraggio Rischio Ambientale e Registro Tumori" - angelo.dargenzio@aslcaserta1.it

⁵ Dipartimento di Economia, Università Ca' Foscari, Venezia;
Servizio Epidemiologia e Comunicazione del rischio, AUSL Modena - l.sampaolo@ausl.mo.it

⁶ Servizio Epidemiologia e Comunicazione del rischio, AUSL Modena - g.carrozzi@ausl.mo.it

La Sorveglianza Passi (*Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia*) si caratterizza come una sorveglianza in Sanità Pubblica sul modello della *Behavioural Risk Factor Surveillance* adottato in molti paesi (dagli Stati Uniti, all'Australia) e raccoglie in continuo informazioni sugli stili di vita e fattori di rischio comportamentali, della popolazione italiana adulta di 18-69 anni, connessi all'insorgenza delle malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la loro prevenzione.

A partire dal 2004, il Ministero della Salute, attraverso il CCM, in collaborazione con le Regioni, sostiene e affida all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) la progettazione, la sperimentazione e l'implementazione di sistemi di sorveglianza di popolazione, a supporto del governo locale per pianificare, monitorare e valutare gli interventi di prevenzione e promozione della salute ed i progressi verso il raggiungimento degli obiettivi fissati nei Piani sanitari e nei Piani di Prevenzione.

Sperimentato nel 2005-2006, avviato nel 2007, PASSI è a regime dal 2008 e si caratterizza come strumento interno al Sistema Sanitario Nazionale in grado di produrre, in maniera continua e tempestiva, informazioni a livello di ASL e Regione. PASSI è strutturato su tre livelli: le ASL raccolgono i dati e ne utilizzano le informazioni per l'azione locale; le Regioni coordinano le attività di rilevazione nelle ASL, definiscono le esigenze e le priorità conoscitive regionali in tema di prevenzione e salute pubblica; l'ISS ha funzioni di indirizzo, sviluppo, formazione e ricerca, e garantisce il supporto tecnico-scientifico assicurando rigore metodologico nella realizzazione dell'indagine (dalla definizione del piano di campionamento, allo sviluppo delle procedure standardizzate di raccolta e analisi dei dati, degli strumenti di monitoraggio della qualità dei dati e delle *performance*, fino alla comunicazione e diffusione dei principali risultati).

I temi indagati da PASSI sono molteplici: uso di tabacco, attività fisica, eccesso ponderale, consumo di alcol, consumo di frutta e verdura, consumo di sale, rischio cardiovascolare, adesione ai programmi di screening oncologico, copertura vaccinale antinfluenzale nei gruppi a rischio e antirubeolica (nelle donne in età fertile), l'adozione di misure

di sicurezza per la prevenzione degli incidenti stradali e degli infortuni domestici, lo stato di benessere fisico e psicologico, e ancora alcuni aspetti inerenti la qualità della vita connessa alla salute. L'ulteriore ricchezza di informazioni socio-anagrafiche raccolte consente di far emergere e analizzare le disuguaglianze sociali nella salute e nella prevenzione. I dati raccolti da PASSI rendono inoltre possibile anche la rilevazione, attraverso la risposta e quindi la percezione dell'utente, dell'attenzione che medici e operatori sanitari dedicano ai determinanti comportamentali della salute dei loro assistiti.

La raccolta delle informazioni avviene tramite interviste telefoniche, effettuate nel corso di tutto l'anno da operatori delle ASL, opportunamente formati, a campioni rappresentativi per genere ed età della popolazione di 18-69enni del proprio bacino di utenza (estratti dalla anagrafe sanitaria degli assistiti della ASL), attraverso l'uso di un questionario standardizzato. **Dal 2008 ad oggi, sono state raccolte, ogni anno, 35.000-37.000 interviste.** I dati raccolti vengono riversati via web in un database nazionale, cui hanno accesso i coordinatori aziendali e regionali, secondo un approccio gerarchico ognuno per i dati di propria competenza.

Il numero complessivo di ASL partecipanti supera ogni anno il 90% delle aziende totali sul territorio italiano, fornendo indicazioni su oltre il 90% della popolazione nazionale residente in Italia. Il tasso di risposta ogni anno supera l'85% del campione e il tasso di rifiuto non eccede il 10%. Il sistema è progettato per essere flessibile e adattabile a rispondere a esigenze locali e nazionali. Ogni anno il questionario è sottoposto a revisione in base a bisogni informativi emergenti del Paese, dettati da nuovi programmi o strategie nazionali o internazionali in tema di prevenzione, o per rispondere a nuove esigenze conoscitive regionali utili per pianificare, monitorare o valutare specifiche azioni sul territorio, anche in situazioni di emergenza.

La raccolta delle informazioni avviene sui 12 mesi dell'anno, da gennaio a dicembre senza soluzione di continuità. Questo consente di:

1. ottenere stime più affidabili di fenomeni correlati alle stagioni (es. attività fisica, consumo di frutta e verdura, al consumo di alcol, salute percepita fisica e psicologica),
2. elaborare i dati anche attraverso modelli di serie storiche per cogliere eventuali cambiamenti di breve periodo,
3. effettuare analisi su qualunque tipo di aggregazione temporale dei dati (es. dati sulla vaccinazione antiinfluenzale riferiti all'ultima campagna vaccinale che si svolge generalmente fra ottobre e marzo).

La qualità dei dati e la performance di processo, finalizzata a misurare l'accuratezza della rilevazione e monitorare l'adesione al protocollo operativo delle singole ASL, sono garantite da un sistema di monitoraggio in continuo disponibile sulla piattaforma web dedicata alla centralizzazione dei dati.

Un website dedicato a PASSI (www.epicentro.iss.it/passi/) ospita i principali risultati a livello nazionale e regionale, commentati con grafici e tabelle, aggiornati ogni anno, entro il primo quadrimestre, con i dati relativi all'anno di rilevazione precedente.

BIBLIOGRAFIA

1. La sorveglianza PASSI <http://www.epicentro.iss.it/passi>
2. Istituto Superiore di Sanità. Sistema di Sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia).

Gruppo Tecnico di Coordinamento del Progetto di sperimentazione del "Sistema di Sorveglianza PASSI". 2007, Rapporti ISTISAN 07/30, viii, 228 p.

14 Key points

Valter Torri¹, Direttivo AIRTUM e AIRTUM Working Group²

¹ IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche "Mario Negri" Milano - valter.torri@marionegri.it

² segreteria.airtum@inferenze.it

Incidenza

- Si stima che in Italia si verifichino, nel corso dell'anno, circa 373.000 nuove diagnosi di tumore (esclusi i carcinomi della cute), di cui circa 195.000 (52%) fra gli uomini e oltre 178.000 (48%) fra le donne.
- Nel corso della vita in media un uomo su 2 e una donna su 3 avranno la probabilità di ammalarsi di tumore.
- Considerando l'intera popolazione, escludendo i carcinomi della cute, le sedi tumorali più frequenti sono: mammella (14%), colon-retto (14%), polmone (11%) e prostata (9%).
- Esclusi i carcinomi della cute, i cinque tumori più frequentemente diagnosticati fra gli uomini sono quelli di prostata (18%), colon-retto (15%), polmone (14%), vescica (11%) e fegato (5%); tra le donne mammella (29%), colon-retto (13%), polmone (8%), tiroide (6%) e corpo dell'utero (5%).

Mortalità

- I decessi dovuti a tumori sono stati nel 2015 (fonte: Istat) 178.232 (99.050 fra gli uomini e 79.182 fra le donne). In media, un uomo ogni 3 e una donna ogni 6 hanno la probabilità di morire a causa di un tumore.
- Complessivamente le donne hanno una sopravvivenza a 5 anni del 63%, migliore rispetto a quella degli uomini (54%), in gran parte legata al fatto che nelle donne il tumore più frequente è quello della mammella, caratterizzato da una buona prognosi.
- Complessivamente sopravvivono a 5 anni di più le persone giovani rispetto a quelle più anziane sia tra gli uomini (79% tra i 15-44enni vs 44% tra gli ultrasettantacinquenni) sia tra le donne (86% vs 42%).
- Le persone che si sono ammalate nel periodo 2005-2009 hanno una sopravvivenza migliore rispetto a chi si è ammalato nel quinquennio precedente sia negli uomini (54% vs 51%) sia nelle donne (63% vs 60%).

Prevalenza

- Nella popolazione italiana è stato stimato che nel 2018 quasi 3 milioni e quattrocentomila persone vivono dopo una diagnosi di tumore, pari al 6% della popolazione italiana.
- Almeno il 27% (909.514 persone) può ritenersi guarito, ossia con un'attesa di vita paragonabile a quella delle persone non affette da tumore.
- Le donne viventi in Italia nel 2018 che hanno avuto in passato una diagnosi di tumore della mammella sono 799.198. Il numero di italiani che vivono nel 2018 dopo una diagnosi di tumore del colon-retto sono 470.697, 457.902 dopo una diagnosi di tumore della prostata e 104.050 dopo una diagnosi di tumore del polmone.

Trend temporali ed età

- La mortalità per tumore è in riduzione statisticamente significativa in entrambi i sessi, ma l'invecchiamento della popolazione nasconde l'entità di questo fenomeno.
- Tra gli uomini anche l'incidenza è in riduzione mentre ha un andamento stabile nelle donne.

Tumori HPV-correlati

- Si stima che in Italia circa l'8,5% di tutti i tumori riconosca un'eziologia infettiva.
- Quasi 5.000 casi/anno sono attribuiti ad infezioni croniche di ceppi oncogeni del virus del Papilloma umano (HPV), in particolare i tumori della cervice uterina e una quota variabile di quelli di ano, vagina, vulva, pene, cavità orale, faringe e laringe.

Consiglio Direttivo AIOM 2018

PRESIDENTE

Stefania Gori

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

PRESIDENTE ELETTO

Giordano Beretta

UOC Oncologia Medica – Humanitas Gavazzeni
di Bergamo

SEGRETARIO NAZIONALE

Roberto Bordonaro

SC Oncologia Medica – P.O. Garibaldi-Nesima
di Catania

TESORIERE NAZIONALE

Saverio Cinieri

UOC Oncologia Medica & Breast Unit – ASL
Brindisi

CONSIGLIERI NAZIONALI

Giuseppe Aprile

UOC Oncologia – Ospedale San Bortolo, Polo
Oncologico Provinciale di Vicenza, Azienda
ULSS8 Berica

Sergio Bracarda

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

Lucia Del Mastro

Oncologia Medica – A.O.U. San Martino -
IST di Genova

Daniele Farci

SC Oncologia Medica – Ospedale Oncologico
A. Businco di Cagliari

Nicla La Verde

Oncologia Medica e Chemioterapia –
ASST Fatebenefratelli Sacco, Presidio
Fatebenefratelli di Milano

Silvia Novello

Responsabile Oncologia Toracica
A.O.U. San Luigi Gonzaga di Orbassano (TO)

Giuseppe Procopio

SC Oncologia Medica - Affiliazione Oncologia
Genitourinaria - Fondazione IRCCS Istituto
Nazionale Tumori di Milano

Antonio Russo

Dipartimento di Oncologia, UOC di Oncologia
Medica – A.O.U. Paolo Giaccone di Palermo

Consiglio Direttivo AIRTUM 2018

PRESIDENTE

Lucia Mangone

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

VICEPRESIDENTI

Carlotta Buzzoni

Registro Tumori Toscano

Sante Minerba

SC Statistica ed Epidemiologia Asl Taranto – Registro Tumori Taranto

TESORIERE

Luigino Dal Maso

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

DIRETTIVO AIRTUM

Paolo Contiero

Unità di Epidemiologia Ambientale – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano

Silvia Francisci

Istituto Superiore di Sanità

Guido Mazzoleni

Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, comprensorio sanitario di Bolzano
Anatomia e Istologia Patologica Bolzano

Consiglio di Amministrazione Fondazione AIOM 2018

PRESIDENTE

Fabrizio Nicolis

Direttore Sanitario – IRCCS Ospedale “Sacro Cuore – Don Calabria” Negrar (VR)

VICE-PRESIDENTE

Anna Mancuso

Salute Donna

CONSIGLIERI

Francesco Boccardo

AIOM – Coordinatore del Comitato Scientifico

Gabriella Farina

AIOM

Alessandro Comandone

AIOM

Elisabetta Iannelli

Aimac

Paola Mosconi

IRCCS Istituto di Ricerche Farmacologiche “Mario Negri” Milano

Claudia Santangelo

Vivere senza stomaco... si può!

Gruppo tecnico nazionale PASSI e PASSI D'ARGENTO

RESPONSABILE SCIENTIFICO

Maria Masocco

Istituto Superiore di Sanità, Roma

COMPONENTI

Nicoletta Bertozzi

Servizio Prevenzione collettiva e Sanità Pubblica, Regione Emilia-Romagna

Stefano Campostrini

Università Ca' Foscari di Venezia

Giuliano Carrozzi

AUSL Modena

Benedetta Contoli

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Marco Cristofori

AUSL Umbria 2

Angelo D'Argenzio

ASL Caserta

Amalia Maria Carmela De Luca

Asp Cosenza

Pirous Fateh-Moghadam

Dipartimento Salute e Solidarietà Sociale, P.A. Trento

Gianluigi Ferrante

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Valentina Minardi

Istituto Superiore di Sanità, Roma

Mauro Ramigni

Azienda ULSS 2 Marca Trevigiana

Massimo Oddone Trinito

ASL Roma 2

Stefania Vasselli

Ministero della Salute, Roma

Si ringrazia per il supporto
incondizionato di



I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2018



Associazione Italiana di Oncologia Medica

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



Associazione Italiana Registri Tumori

Segreteria Airtum
c/o Inferenze scrl
Via Ricciarelli, 29 – 20148 Milano
tel. +39 02 48702283
info@registri-tumori.it



Associazione Italiana di Oncologia Medica

Via Nöe, 23 – 20133 Milano
tel. +39 02 26 68 33 35
fondazioneaiom@fondazioneaiom.it
presidente@fondazioneaiom.it
www.fondazioneaiom.it



Centro Nazionale di
Prevenzione delle Malattie e
Promozione della Salute
Istituto Superiore di Sanità
V.le Regina Elena, 299
00161 Roma
passi@iss.it

«In questa VIII edizione 2018 vengono riportati i dati epidemiologici del cancro in Italia aggiornati ed il loro andamento negli anni: aumentano i numeri, in termini assoluti, delle nuove diagnosi annue di tumore a fronte di una sostanziale stabilità del numero annuo di decessi dal 2012 al 2015; aumentano la sopravvivenza a 5 anni ed il numero di italiani che vivono dopo una diagnosi di cancro (prevalenti). Emerge quindi la necessità di indirizzare la nostra attenzione nei confronti della **prevenzione** (primaria e secondaria) dei tumori nei cittadini e delle recidive nei pazienti già trattati per tumore (prevenzione terziaria). Ed ecco l'importanza dei dati PASSI che illustrano sia gli stili di vita degli italiani che delle persone con pregressa diagnosi di neoplasia: da qui si deve partire per i progetti di prevenzione, perché il cancro è una malattia prevenibile.»

Stefania Gori

Presidente Nazionale AIOM