

I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2023



I NUMERI
DEL CANCRO
IN ITALIA
2023

 **Intermedia** EDITORE

Via Lunga 16/a – 25124 Brescia
Via Sant’Alessandro Sauli 24 – 20127 Milano
Via Monte delle Gioie 1 – 00199 Roma
intermedia@intermedianews.it

Finito di stampare nel dicembre 2023 da Color Art –
Gruppo Tiber S.p.A. nello stabilimento di Rodengo Saiano (BS)

Indice

Prefazione	V
Introduzione	VII
Presentazione dei Gruppi di Lavoro	XI
Key points	1
Miglioramenti nella mortalità per tumore in Italia: morti evitate nel periodo 2007-2019	1
Incidenza	2
Impatto della pandemia da Covid-19 sulle nuove diagnosi oncologiche nel Sud e Nord Italia	2
Screening	3
Fattori di rischio individuali	4
1. 2003-2023: evoluzione e successi della oncologia in Italia	5
1.1 Oncologia medica: 20 anni di progressi	5
1.2 La registrazione dei tumori in Italia: dagli inizi alla copertura nazionale	10
1.3 Lo sviluppo della rete della ricerca oncologica negli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico	20
1.4 Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro ETS: la ricerca sul cancro dal laboratorio alla clinica	26
1.5 I fattori di rischio comportamentali in Italia: i dati dai sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento	34
1.6 Sviluppo e adesione degli screening oncologici	61
1.7 Progressi in oncologia pediatrica	69
2. Non solo numeri	75
2.1 Miglioramenti nella mortalità per tumore in Italia: morti oncologiche evitate dal 2007 al 2019	75
2.2 Guarigione dal cancro: una speranza diventata realtà	86
2.3 Il futuro prossimo dell'oncologia: tecnologia, farmaci, personale	90
2.4 Le nuove diagnosi di tumori in Italia e in Europa nel 2023	97
2.5 La diffusione degli screening oncologici in Italia: andamento nel periodo 2018-2022	104
2.6 Screening del tumore polmonare: stato dell'arte e prospettive future in Italia	109
2.7 Venti anni di diagnosi anatomico patologiche	124
2.8 Impatto della pandemia da COVID-19 sulle diagnosi oncologiche nel 2020 e nel 2021. L'esperienza dei Registri Tumori del Friuli Venezia Giulia e della ASL Napoli 3 Sud-Campania	131

3. Neoplasie per singole sedi	139
3.1 Vie aerodigestive superiori (testa e collo)	139
3.2 Esofago	141
3.3 Stomaco	144
3.4 Colon e retto	146
3.5 Fegato	148
3.6 Pancreas	150
3.7 Colecisti e vie biliari	152
3.8 Polmone	154
3.9 Melanomi	156
3.10 Mesoteliomi	159
3.11 Sarcomi dei tessuti molli	161
3.12 Mammella	164
3.13 Cervice uterina	167
3.14 Utero (corpo)	169
3.15 Ovaio	171
3.16 Prostata	174
3.17 Testicolo	175
3.18 Rene	177
3.19 Vescica	179
3.20 Sistema nervoso centrale	181
3.21 Tiroide	183
3.22 Linfomi Hodgkin	184
3.23 Linfomi non Hodgkin	186
3.24 Leucemie	188
4. Approfondimenti	191
4.1 Il consumo di alcol in Italia: i dati dai sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento	191
4.2 Tumore della mammella: casi e decessi attribuibili al consumo di alcol in Italia	203
4.3 Inquinamento atmosferico e prevenzione del cancro: un confronto tra gli obiettivi dell'OMS e i limiti italiani di legge	209
4.4 Diritto all'Oblío oncologico	212
4.5 Molecular Tumor Board	218
4.6 Digital Health & Oncologia	224
4.7 I numeri della sperimentazione clinica indipendente	233
Consiglio Direttivo Nazionale AIOM 2021-2023	243
Consiglio Direttivo AIRTUM	243
Consiglio di Amministrazione Fondazione AIOM 2021-2023	244
Consiglio Direttivo ONS	244
Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento	245
Consiglio Direttivo SIAPEC-IAP	246

Prefazione

Sono lieto di contribuire anche quest'anno ad una pubblicazione particolarmente rilevante e utile per monitorare l'incidenza e l'andamento delle malattie oncologiche nella nostra Nazione, valutare l'impatto delle strategie di prevenzione e dei sistemi diagnostico-terapeutici nazionali nonché per pianificare con accuratezza azioni e interventi di programmazione sanitaria.

“I numeri del cancro in Italia 2023” fornisce una dettagliata analisi dei principali dati epidemiologici sulle neoplasie in Italia e tocca temi di grande attualità e interesse: dal diritto all'oblio oncologico al ruolo della telemedicina e delle innovazioni tecnologiche nel campo dei tumori, soprattutto nell'ottica di una integrazione efficace delle nuove tecnologie nel flusso di lavoro dei professionisti sanitari.

È questo un aspetto cruciale: sono convinto che la transizione digitale possa essere la chiave di volta per costruire una sanità sempre più efficiente e innovativa, favorendo un'assistenza di qualità e personalizzata. Ciò assume una rilevanza preminente nel complesso ambito dell'oncologia che, come testimoniano i dati illustrati nelle pagine che seguono, continua a rappresentare una delle principali sfide per il nostro sistema sanitario e per la salute globale.

Il rapporto stima per il 2023 un aumento a 395.000 dei nuovi casi di tumore e indica per i prossimi due decenni un incremento del numero assoluto annuo di nuove diagnosi oncologiche.

È dunque necessario continuare a lavorare per rafforzare la cultura della prevenzione primaria e secondaria, a partire dai più giovani: dall'adozione di stili di vita salutari per ridurre i fattori di rischio individuali alla promozione degli screening, aumentandone i livelli di copertura, riducendo la disomogeneità territoriale e aprendo alla prospettiva di estenderli a tumori attualmente non compresi nei programmi nazionali.

Sin dai primi giorni del mio mandato come Ministro della Salute ho avviato molteplici iniziative e campagne informative sulla prevenzione oncologica, in rilievo anche nel Piano oncologico nazionale che pone l'attenzione sulla centralità del paziente, sulla riduzione delle disuguaglianze e sull'integrazione tra prevenzione, diagnosi precoce e presa in carico. Sono questi gli obiettivi su cui ci stiamo focalizzando e che possiamo raggiungere anche cogliendo a pieno le opportunità offerte dal PNRR.

Oggi sappiamo con certezza che individuare il cancro nelle sue fasi iniziali vuol dire garantire un tasso di sopravvivenza maggiore e una migliore qualità della vita. È questo il messaggio che dobbiamo veicolare con forza, anche attraverso il contributo fondamentale delle associazioni.

Altrettanto importante è il ruolo della ricerca. Grazie agli straordinari progressi scientifici degli ultimi decenni abbiamo ottenuto eccellenti risultati nella cura e nel trattamento di alcuni tumori prima ritenuti incurabili, con lo sviluppo di terapie sempre più appropriate e personalizzate, in linea con l'approccio mirato della "medicina di precisione".

La lotta al cancro, una parola che comprende oltre 200 tipi diversi di tumore, potrà essere vinta solo puntando con decisione sulla ricerca e sulle attività di prevenzione primaria, secondaria e terziaria: è questo l'investimento più grande e significativo che una Nazione possa fare.

Prof. Orazio Schillaci

Ministro della Salute

Introduzione

In questa tredicesima edizione dei “Numeri del cancro in Italia”, l’analisi è partita dalle cifre per poi approfondire aspetti che stanno rendendo l’oncologia medica sempre più complessa, spaziando dalla medicina di precisione, ai Molecular Tumor Board, al rapporto fra inquinamento atmosferico e cancro, fino alla Digital Health.

Un capitolo del volume è dedicato in particolare ai miglioramenti nella mortalità per cancro. Il numero assoluto dei decessi oncologici offre una comprensione immediata dei cambiamenti avvenuti nel corso di qualche decennio. In questa analisi, sono stimate 268.471 morti per tumore evitate in Italia nel periodo 2007-2019 rispetto al numero atteso nel 2003-2006. Queste cifre rispecchiano gli importanti progressi dell’Oncologia del nostro Paese nel suo complesso. Il cancro è sempre più una malattia curabile e molti pazienti la superano e tornano a una vita “come prima”. Vi sono, però, aree in cui i passi avanti sono ancora limitati, in primis i tumori causati dal fumo di sigaretta nelle donne e il cancro del pancreas, per il quale non si sono registrati miglioramenti nello screening, nella diagnosi e nelle terapie, e che, quindi, merita particolari attenzioni.

Abbiamo poi analizzato i nuovi casi di tumore, nel 2023, in Italia. La pandemia da COVID-19 ha aumentato le difficoltà di produrre stime affidabili, con numerosi cambiamenti nella pratica medica dovuti ai tentativi di arginare la pandemia. La raccolta dei dati di molti Registri Tumori di popolazione ha subito rallentamenti e disfunzioni. Solo pochi Registri hanno potuto aggiornare i dati delle nuove incidenze neoplastiche al 2020. In questo contesto di incertezza epidemiologica, abbiamo deciso di illustrare e commentare le stime sull’incidenza dei tumori in Italia nel 2023 sulla base di proiezioni internazionali di medio e lungo periodo, prodotte dalla Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro di Lione (IARC) e dall’European Network of Cancer Registries (ENCR).

I numeri indicano che ci troviamo di fronte a un vero e proprio tsunami di casi di cancro. Erano 376.600 (194.700 negli uomini e 181.900 nelle donne) i nuovi casi stimati per il 2020 in Italia sulla base dei dati raccolti dai Registri Tumori italiani e pubblicati su “I numeri del cancro in Italia 2020”. Nel 2023, nel nostro Paese, sono stimate 395.000 nuove diagnosi: 208.000 negli uomini e 187.000 nelle donne. In 3 anni

l'incremento è di oltre 18mila casi. Queste cifre rappresentano la continuazione di un andamento crescente e pongono interrogativi per i quali, ad oggi, non vi sono risposte esaurienti. Ecco perché è sempre più importante rafforzare le azioni per contrastare il ritardo diagnostico, che implica inevitabili aumenti dei tumori in stadio avanzato, e favorire la prevenzione primaria e secondaria tramite il controllo dei fattori di rischio, a partire dal fumo di tabacco, dall'obesità, dalla sedentarietà, dall'abuso di alcol e dalla necessità di favorire le vaccinazioni contro le infezioni note per causare il cancro.

Nonostante gli straordinari successi della ricerca grazie a trattamenti sempre più mirati ed efficaci, i tumori restano, anche a causa del progressivo invecchiamento della popolazione, una delle prime cause di morte. Per questa ragione, dobbiamo potenziare i nostri sforzi e la capacità di coordinare e sostenere l'attività di prevenzione e di assistenza. Gli stili di vita corretti rappresentano un'arma potentissima contro il cancro. Il 40% dei casi potrebbe essere evitato eliminando o modificando fattori di rischio come fumo, obesità, alcol e inattività fisica. Serve dunque un approccio trasversale. Da un lato la prevenzione attraverso gli stili di vita corretti, dall'altro la diagnosi precoce e l'adesione ai programmi di screening.

Proprio alla prevenzione primaria e secondaria sono dedicati capitoli di questo libro con analisi dettagliate. E i numeri fotografano una realtà che richiede interventi immediati. Nel biennio 2021-2022, in Italia, il 24% dei 18-69enni è fumatore. L'abitudine tabagica è più frequente fra gli uomini rispetto alle donne, fra i più giovani, fra i residenti nel Centro-Sud ed è fortemente associata allo svantaggio sociale, perché è più diffusa fra le persone con molte difficoltà economiche o meno istruite. Il 30% della popolazione è completamente sedentario e all'inattività fisica in genere si accompagnano sovrappeso e obesità, altri importanti fattori di rischio oncologico. Più di 4 adulti su 10 sono in eccesso ponderale, in particolare il 33% è in sovrappeso e il 10% è obeso. L'obesità è poco più frequente fra gli uomini, aumenta significativamente con l'età e coinvolge particolarmente le persone con svantaggio sociale. Una persona su 6 (17%) fa un consumo di alcol a "maggior rischio" per la salute, per quantità o modalità di assunzione. Diversamente dagli altri fattori di rischio comportamentali, il consumo di alcol si caratterizza per essere più frequente fra le classi sociali più abbienti, senza difficoltà economiche o con livelli di istruzione elevati.

Resta aperta anche la grande sfida costituita dalla prevenzione secondaria. A dicembre 2022, il Consiglio Europeo ha emanato le nuove raccomandazioni sugli screening oncologici, che da una parte definiscono le linee di indirizzo per rafforzare i programmi già esistenti, ovvero gli screening oncologici per il tumore della mammella, del colon-retto e della cervice uterina, e dall'altra ampliano la visuale introducendone di nuovi, in particolare quelli per il polmone, la prostata e, in contesti ad elevata incidenza, per lo stomaco. Nel caso dei 3 screening consolidati, che in Italia sono ricompresi tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), l'obiettivo generale è quello di assicurare l'offerta di screening ad almeno il 90% dei cittadini aventi diritto in tutti i Paesi membri entro il 2025. L'Italia è in grado di rispondere positivamente a questa sfida? Per allinearsi alle indicazioni europee è necessario che il nostro Paese operi cambiamenti

di grande rilevanza e la trasformazione digitale in sanità deve riguardare anche la prevenzione secondaria. Il raggiungimento dell'obiettivo comunitario sarà possibile solo grazie a un aumento sostanziale dell'offerta al Sud. Se si vuole davvero puntare alla progressiva riduzione di mortalità (e nel caso della cervice uterina e del colon-retto alla diminuzione dell'incidenza), è necessario agire anche sul versante della partecipazione, dove le difficoltà sono evidenti sia al Sud che al Centro.

Nella prevenzione rientrano anche le azioni per contrastare l'inquinamento atmosferico. Sono sempre più numerosi gli studi che dimostrano il legame tra scarsa qualità dell'aria e tumori. L'Italia, in particolare la Pianura Padana, presenta i livelli più elevati di inquinamento da particolato in Europa. Come evidenziato nel capitolo su "Inquinamento atmosferico e prevenzione del cancro" a firma di Paolo Vineis (Imperial College di Londra), purtroppo la sensibilità politica su questi temi nel nostro Paese è ancora molto limitata.

È essenziale, inoltre, poter garantire a tutti i pazienti le cure sempre più innovative che la ricerca scientifica mette a disposizione. L'immunoncologia e le terapie mirate hanno cambiato la storia naturale di molte neoplasie. In generale, la disponibilità di nuovi farmaci ha fatto sì che situazioni cliniche, per le quali fino a un decennio fa le opzioni terapeutiche erano molto limitate, oggi prevedano una sequenza di più linee di trattamento. Basti citare il tumore del rene, quello della prostata oppure l'epatocarcinoma. La caratterizzazione molecolare, in aggiunta alla classica diagnosi istologica, è necessaria in tutti i casi per i quali siano disponibili in pratica clinica terapie mirate. Non sempre, però, i progressi nella fase diagnostica sono implementati con la stessa velocità e tempestività in tutti i centri. Aspirare a elevati standard di trattamento non risponde soltanto ad ambizioni di progresso tecnologico e scientifico ma anche di civiltà e di democrazia. Affrontare il tema della salute significa confrontarsi con le aspettative e le attese di milioni di pazienti, immedesimarsi con i loro disagi quotidiani e difendere la loro qualità di vita. Per questo dobbiamo impegnarci per continuare a tenere alto l'attuale livello del Sistema Sanitario nazionale, che resta uno dei migliori al mondo, e ancor di più dobbiamo rafforzare la collaborazione fra Istituzioni e clinici, affinché vengano superate le differenze assistenziali che, purtroppo, ancora oggi esistono in diverse realtà del nostro Paese.

Un sincero ringraziamento va a quanti hanno contribuito alla realizzazione di questa tredicesima edizione del volume "I numeri del cancro in Italia", agli operatori dei Registri Tumori, agli anatomo-patologi, agli oncologi, all'Osservatorio Nazionale Screening, all'Istituto Superiore di Sanità e a tutti gli operatori sanitari che, ogni giorno, sono impegnati nell'offrire assistenza e cura ai pazienti oncologici.

Presentazione dei Gruppi di Lavoro

AIOM

Saverio Cinieri

U.O.C. Oncologia Medica & Breast Unit – ASL Brindisi

Francesco Perrone

Unità sperimentazioni cliniche – Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Napoli

Massimo Di Maio

Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino – A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette, Torino

Antonio Russo

Dipartimento di Oncologia, U.O.C. Oncologia Medica – Azienda Ospedaliera Universitaria Paolo Giaccone, Palermo

Giuseppe Altavilla

Università degli Studi di Messina, Ordinario f.r. di Oncologia Medica

Paolo A. Ascierto

Dipartimento Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative – Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Napoli

Paolo Bironzo

Dipartimento di Oncologia – Università degli Studi di Torino

Sergio Bracarda

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

Sabrina Chiara Cecere

U.O.C. Oncologia Clinica Sperimentale Uro-Ginecologica – Istituto Nazionale Tumori IRCCS – Fondazione Pascale, Napoli

Alessandro Comandone

S.C. di Oncologia – ASL Città di Torino

Ferdinando De Vita

Dipartimento di Medicina di Precisione, U.O.C. di Oncologia Medica – Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli

Gianpiero Fasola

Direttore Dipartimento aziendale di Area Oncologica, Direttore SOC di Oncologia Presidio Ospedaliero Universitario Santa Maria della Misericordia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Stefania Gori

Oncologia Medica – IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR)

Federica Grosso

SSD Mesotelioma – ASO SS Antonio e Biagio, Alessandria

Laura Locati

Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia; Oncologia Traslazionale, IRCCS ICS Maugeri, Pavia

Giuseppe Lombardi

Dipartimento di Oncologia, Oncologia 1, Istituto Oncologico Veneto – IRCCS, Padova

Domenica Lorusso

Professore Associato di Ostetricia e Ginecologia Università Cattolica del Sacro Cuore, Unità operativa complessa di programmazione ricerca clinica Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Roma

Stefano Luminari

Università di Modena e Reggio Emilia – U.O.C. Ematologia, AUSL – IRCCS di Reggio Emilia

Marco Merlano

Oncologia Medica – Istituto Tumori Candiolo, FPO-IRCCS, Candiolo (TO)

Sandro Pignata

U.O.C. Oncologia Clinica Sperimentale Uro-Ginecologica – Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale, Napoli

Carmine Pinto

Oncologia Medica – Comprehensive Cancer Centre, AUSL – IRCCS di Reggio Emilia

Giovanni Rosti

Oncologia Medica – Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Giuseppe Tonini

Oncologia Medica, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico; Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico, Roma

Elena Verzoni

S.S.D. Oncologia Genitourinaria, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

AIRTUM**Fabrizio Stracci**

Università di Perugia, Sezione di Sanità Pubblica

Gemma Gatta

SSD Epidemiologia Valutativa, Istituto Nazionale dei Tumori, IRCCS, Milano

Diego Serraino

SOC Epidemiologia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano

Guido Mazzoleni

Registro Tumori e Anatomia Patologica di Bolzano

Fondazione AIOM**Giordano Beretta**

Dipartimento Onco-ematologico – U.O. Oncologia Medica – ASL Pescara, Presidio Ospedaliero Pescara

Antonella Campana

INCONTRADONNA Onlus

Angela Toss

Unità di Genetica Oncologica, Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena

Domenico Corsi

Direttore UOC Oncologia Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli Isola Tiberina Roma

Nicla La Verde

Direttore UOC Oncologia, Ospedale Sacco – Polo Universitario Milano

Ornella Campanella

Presidente e cofondatrice dell'Associazione nazionale aBRCA d'Abra

Lucia Belli

Infermiera WGN Mandato 2021-2023

Daniele Farci

Direttore del Reparto di Medicina e del Servizio di Oncologia Medica della Nuova Casa di Cura di Decimomannu (CA)

Monica Forchetta

Presidente Associazione APaIM Associazione Pazienti Italia con Melanoma

Osservatorio Nazionale Screening (ONS)

**Paola Mantellini, Patrizia Falini,
Francesca Battisti, Giuseppe Gorini**

Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete
Oncologica (ISPRO), Firenze

**Manuel Zorzi, Claudio Barbiellini Amidei,
Jessica Elisabeth Stocco**

Registro Tumori del Veneto, Azienda Zero
Padova

Paola Armaroli, Pamela Giubilato

Centro Prevenzione Oncologica (CPO), Città
della Salute e della Scienza, Torino

Giulia Veronesi, Piergiorgio Muriana

IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Ugo Pastorino

IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (INT),
Milano

PASSI e PASSI D'Argento

Maria Masocco

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Nicoletta Bertozzi

già Dipartimento di Sanità pubblica Ausl
Romagna, Cesena

Stefano Campostrini

Dipartimento di economia, Università
Ca' Foscari, Venezia

Giuliano Carrozzi

Dipartimento di sanità pubblica, Ausl Modena

Benedetta Contoli

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Marco Cristofori

Unità operativa sorveglianza e promozione della
salute, Ausl Umbria 2, Orvieto

Angelo D'Argenzio

UOC Epidemiologia e Prevenzione, ASL Caserta

Amalia Maria Carmela De Luca

già ASP Cosenza, Cosenza

Pirous Fateh-Moghadam

Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari,
Trento

Susanna Lana

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Valentina Minardi

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Valentina Possenti

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Mauro Ramigni

Dipartimento di Prevenzione, Aulss 2 Marca
Trevigiana, Treviso

Massimo Oddone Trinito

Dipartimento di Prevenzione, Asl Roma 2

Stefania Vasselli

Ministero della Salute, Roma

CNaPPS (Centro Nazionale per la Prevenzione delle
malattie e la Promozione della Salute) – Istituto
Superiore di Sanità, Roma

SIAPEC-IAP

Filippo Fraggetta

Anatomia Patologica, Ospedale "Gravina"
Caltagirone, ASP Catania

Guido Mazzoleni

Responsabile Registro Tumori Alto Adige

Anna Sapino

Anatomia Patologica, FPO-IRCCS Candiolo,
Dipartimento di Scienze Mediche, Università
di Torino

Key points

A cura di Massimo Di Maio e Diego Serraino

Miglioramenti nella mortalità per tumore in Italia: morti evitate nel periodo 2007-2019

Sia negli uomini che nelle donne italiane il numero osservato per morti causate da tutti i tumori nel loro complesso è stato ogni anno, dal 2007 al 2019, inferiore al numero atteso rispetto ai tassi medi del 2003-2006.

Negli uomini, nel periodo 2007-2019 per tutte le sedi tumorali insieme sono state stimate in 206.238 le morti in meno rispetto a quelle attese, equivalente a una diminuzione del 14,4% delle morti oncologiche in tutto il periodo. Il numero di morti oncologiche evitate è passato da 4.143 nel 2007 a 28.952 nel 2019 negli uomini (-23,5% rispetto al numero atteso). Negli uomini, i maggiori vantaggi in termini di morti evitate in tutto l'arco temporale 2007-2019 sono stati documentati per i tumori del polmone (-73.397 morti; -18,7%), della prostata (-30.745 decessi; -24,1%), dello stomaco (-25.585 morti; -25,7%) e del colon-retto (-16.188 morti, -10,8%). Un numero inferiore di morti rispetto a quello atteso sono state documentate anche per i tumori ematologici, -4,4% per quanto riguarda i linfomi non-Hodgkin e -8,2% per le leucemie. Viceversa, per i tumori del pancreas e del melanoma il numero di morti osservate è risultato superiore a quello atteso: dal 2007 al 2019 ci sono state 1.344 morti in più rispetto al numero atteso (+1,9%) per il tumore del pancreas e 1.256 morti in più (+9,5%) per il melanoma cutaneo.

Nelle donne, nel periodo 2007-2019 per tutte le sedi tumorali insieme sono state stimate in 62.233 le morti in meno rispetto a quelle attese, equivalente a una diminuzione del 6,1% delle morti oncologiche in tutto il periodo. Il numero di morti oncologiche evitate è passato da 614 (-0,9%) nel 2007 a 9.346 (-11,0%) nel 2019. I maggiori vantaggi in termini di morti evitate in tutto l'arco temporale 2007-2019 nelle donne italiane sono stati documentati per i tumori dello stomaco (-16.724 morti; -24,1%), del colon-retto (-11.067 morti, -8,9%), e della mammella (-10.223; -6,0%). Un numero inferiore di morti rispetto a quello atteso è stato documentato anche per il tumore dell'ovaio (-3,6%) e per i tumori ematologici: -14,0% per quanto riguarda i linfomi non-Hodgkin, e -8,0% per le leucemie. Viceversa, per i tumori del polmone, del pancreas e per il melanoma il numero di morti osservate è risultato superiore a quello atteso: dal 2007 al 2019 ci sono state ben 16.036 morti in più dell'atteso per il tumore del polmone (+16,0%), 4.816 morti in più (+6,9%) per il tumore del pancreas e 629 morti in più (+6,6%) per il melanoma cutaneo.

Incidenza

Per limitare almeno in parte le difficoltà ad avere stime robuste, ripetibili e tempestive sulle nuove diagnosi di tumori in Europa – Italia inclusa – l’Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro di Lione e l’European Network of Cancer Registries (ENCR) hanno recentemente usato i dati dei Registri Tumori di popolazione per aggiornare nel medio e lungo periodo (fino al 2040) le stime dei nuovi casi di tumore nei 27 Paesi dell’Unione Europea.

In base a tali stime, in Italia nel 2023 saranno 395.000 i nuovi casi di tumore (ad eccezione dei tumori della cute diversi dal melanoma), 208.000 nuovi casi negli uomini e 187.000 nelle donne.

Nei prossimi due decenni, il numero assoluto annuo di nuove diagnosi oncologiche in Italia aumenterà, in media dell’1,3% per anno negli uomini e dello 0,6% per anno nelle donne. Un aumento che riguarderà anche i tumori più frequenti, quale il tumore della mammella nelle donne (+0,2% per anno), il tumore della prostata negli uomini (+1,0% per anno) e il tumore del polmone in entrambi i sessi (+1,3% per anno).

Relativamente al numero di nuove diagnosi per le sedi neoplastiche più frequenti, per gli UOMINI italiani le previsioni indicano che, nel 2023, verranno diagnosticati 41.100 nuovi tumori della prostata, il tumore maschile più frequente con il 19,8% di tutti i tumori maschili; 29.800 nuovi casi di tumori del polmone, il secondo tumore più frequente negli uomini italiani (14,3% dei tumori maschili); 26.800 tumori del colon-retto (12,9% dei tumori maschili); e 23.700 tumori della vescica (11,4% dei tumori maschili).

Nelle DONNE verranno diagnosticati 55.900 nuovi tumori della mammella, che continua a essere di gran lunga il tumore femminile più frequente, rappresentando il 30,0% di tutti i tumori nelle donne. Il tumore del colon-retto-ano con 23.700 nuovi casi (12,7% dei tumori femminili) rappresenta il secondo tumore più frequente, seguito da 14.000 nuovi casi di tumore del polmone (7,4% dei tumori femminili) e da 10.200 tumori dell’endometrio (5,5% dei tumori femminili).

Impatto della pandemia da Covid-19 sulle nuove diagnosi oncologiche nel Sud e Nord Italia

L’analisi dei dati dei Registri tumore di popolazione del Friuli Venezia Giulia e della ASL Napoli-3 Sud Campania ha documentato, nel complesso di tutti i tumori nei due registri, un calo di 1.292 casi nelle nuove diagnosi di tumori nel 2020 (primo anno della pandemia), in confronto alle diagnosi attese sulla base delle incidenze del periodo pre-pandemico (2015-2019). Un calo quasi del tutto recuperato nel 2021, quando la registrazione dei nuovi casi incidenti ha fatto osservare un aumento di 1.206 diagnosi rispetto a quelle attese. Tali dati indicano una sostanziale resilienza della registrazione dei tumori in Campania e in Friuli Venezia Giulia rispetto all’impatto della pandemia da Covid-19. Essi necessitano, tuttavia, di essere confermati a livello nazionale al fine di pianificare interventi sanitari mirati al recupero e gestione della sotto-notifica stessa.

Screening

Sono disponibili i dati relativi all'andamento quinquennale dell'indicatore di copertura del Nuovo Sistema di Garanzia (NSG) – Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica (Indicatori Sottoinsieme Core) per lo screening mammografico, colorettrale e cervicale. L'indicatore di copertura NSG dello screening rappresenta la proporzione di utenti che hanno effettuato il test di screening sul totale della popolazione bersaglio avente diritto (popolazione di riferimento: ISTAT) per ogni specifico anno di osservazione. Questo indicatore esprime da una parte la capacità di offerta del programma e dall'altra la propensione dei cittadini a partecipare.

Screening mammografico: il valore nazionale, che nel periodo pre-pandemico era al 46%, nel 2020 si era attestato al 30%, ritornando nel 2021 in linea (46%) con il biennio 2018-2019, nel 2022 mostra un lieve calo (43%). Analizzando i dati per macroarea nel 2022, la maggiore contrazione dell'indicatore si osserva al Nord passando dal 63% nel 2021 al 54% nel 2022, mentre vi è una sostanziale tenuta al Centro e un aumento di 3 punti percentuali al Sud e Isole (23% nel 2021 e 26% nel 2022). La riduzione di copertura al Nord non è omogenea in tutte le regioni ed è più spiccata in Emilia-Romagna (84% nel 2021 e 67% nel 2022) ed in Piemonte (dal 57% del 2021 al 43% del 2022), mentre più contenuta è la flessione in Lombardia (dal 56% nel 2021 al 50% nel 2022), in Friuli Venezia Giulia (dal 57% nel 2021 al 54% nel 2022) e in Veneto (dal 66% nel 2021 al 60% nel 2022). Relativamente alle altre macroaree è da sottolineare una riduzione di copertura di 22 punti percentuali rispetto al 2021 in Basilicata e una flessione più contenuta in Toscana (6 punti percentuali) e Umbria (9 punti percentuali).

Screening colo-rettale: il livello di copertura dello screening colorettrale è decisamente inferiore ai valori registrati per lo screening mammografico, sia per macroarea geografica che complessivamente per l'Italia. Negli anni 2018 e 2019, il valore complessivo si attestava al 31% e 30% rispettivamente per ridursi al 17% nel 2020. Nel 2021 si è osservata una notevole ripresa con un valore analogo a quello del 2019. Nel 2022 il valore nazionale (27%) è in flessione di 3 punti percentuali rispetto al 2021. Come per lo screening mammografico si osservano forti disomogeneità tra macroaree e una maggiore riduzione dell'indicatore si osserva nella macroarea Nord (45% nel 2021 e 38% nel 2022) seguita da una flessione più contenuta al Centro (31% nel 2021 e 28% nel 2022). La macroarea Sud e Isole mostra un aumento di due punti percentuali, ma la copertura (12%) è decisamente sub-ottimale.

Screening cervicale: lo screening cervicale mostra un andamento un po' diverso rispetto agli altri due screening, con valori complessivi pre-pandemici intorno al 39%, un calo al 23% nel 2020, un livello di copertura del 35% nel 2021 e un ulteriore avanzamento pari al 41% nel 2022. Per la corretta lettura di questi dati è bene tenere presente che la prevenzione del tumore del collo dell'utero riconosce una componente opportunistica molto rilevante e questo rende ragione dei valori di copertura osservati. Nel 2022 il miglioramento della copertura rispetto al 2021 interessa particolarmente il Nord ed il Sud e Isole: questo miglioramento è, almeno in parte, da imputare alla maggiore estensione degli inviti alla popolazione con una contemporanea transizione da Pap test a HPV test a partire dai 30 anni. Complessivamente quasi tutte le regioni riescono a garantire o a migliorare la copertura rispetto al 2021 ad eccezione dell'Umbria che registra un calo consistente nell'offerta di invito (139% nel 2021 e 75% nel 2022).

Screening per il tumore del polmone: nonostante recenti studi ne abbiano valutato la fattibilità e il rapporto costo-beneficio e messo a punto modelli di rischio per ottimizzare l'intervallo di screening, nel nostro Paese lo screening per il cancro del polmone non è ancora entrato nella pratica clinica e non rientra tra gli screening oncologici offerti dal SSN. Recentemente le Istituzioni di Sanità Pubbliche Italiane (Ministero e Regioni) hanno recepito la necessità di presa in carico della tematica dello screening del tumore polmonare e l'importanza della sua priorità come arma per ridurre la mortalità del tumore polmonare. L'implementazione in Italia deve rappresentare una priorità della agenda politica sanitaria, un progetto pilota sul territorio è già in essere (Progetto RISP) e un piano triennale di implementazione è stato disegnato da un gruppo di esperti attraverso il tavolo di lavoro ministeriale.

Fattori di rischio individuali

I sistemi PASSI e PASSI d'Argento consentono di stimare la prevalenza di fumo, consumo di alcol, sedentarietà, eccesso ponderale o abitudini alimentari (come consumo di frutta e verdura) nella popolazione di 18-69 anni e nella popolazione ultra 65enne residente in Italia.

Nel biennio 2021-2022 in Italia il 24% dei 18-69enni fuma e il 17% è un ex-fumatore. Fra i fumatori uno su 4 (22%) consuma più di un pacchetto di sigarette al giorno. L'abitudine tabagica è più frequente fra gli uomini rispetto alle donne, fra i più giovani, fra i residenti nel Centro-Sud ed è anche fortemente associata allo svantaggio sociale, essendo più frequente fra le persone con molte difficoltà economiche o meno istruite. Negli ultimi anni la percentuale di fumatori si è comunque ridotta, lentamente ma significativamente, seguendo il trend in discesa che si osserva da almeno trenta anni. Fra il 2008 e il 2022 la quota di fumatori scende complessivamente di 5 punti percentuali, dal 30% al 25%.

Nel biennio 2021-2022, in Italia meno della metà degli adulti di età compresa tra i 18 e i 69 anni (42%) dichiara di non consumare bevande alcoliche, ma 1 persona su 6 (17%) ne fa un consumo definito a "maggior rischio" per la salute, per quantità e/o modalità di assunzione: il 9% per consumi episodici eccessivi, binge drinking (5 o più Unità Alcoliche - UA in una unica occasione per gli uomini e 4 o più UA per le donne), il 9% per consumo alcolico esclusivamente/prevalentemente fuori pasto e il 2% per un consumo abituale elevato (3 o più UA medie giornaliere per gli uomini e 2 o più UA per le donne).

Secondo i livelli di attività fisica attualmente raccomandati dall'OMS nel biennio 2021-2022, il 47% della popolazione adulta in Italia può essere classificata come "fisicamente attiva", il 24% "parzialmente attiva" ma il 30% è completamente "sedentaria". La sedentarietà è più frequente fra le donne (34% vs 25% fra gli uomini nel biennio 2021-2022), aumenta con l'età (26% fra 18-34enni vs 34% fra i 50-69enni), disegna un chiaro gradiente geografico a sfavore delle regioni del Meridione (42% vs 17% nel Nord) e un gradiente sociale a svantaggio delle persone con maggiori difficoltà economiche (fra le quali raggiunge il 43%) o basso livello di istruzione. Uno sguardo agli andamenti negli ultimi anni mette in luce che la sedentarietà è aumentata significativamente e costantemente passando dal 23% del 2008 al 29% nel 2022.

I dati riferiti di peso e altezza portano a stimare nel biennio 2021-2022 che più di 4 adulti su 10 sono in eccesso ponderale, ovvero il 33% è in sovrappeso e il 10% è obeso. L'obesità è poco più frequente fra gli uomini (11% vs 10% fra le donne), aumenta significativamente con l'età (5% fra 18-34enni, 10% fra 35-49enni e 14% fra 50-69enni) e coinvolge particolarmente le persone con svantaggio sociale (17% fra persone con molte difficoltà economiche vs 9% fra chi non ne riferisce). Storicamente più frequente nel Sud del Paese, il gradiente geografico dell'obesità va purtroppo riducendosi perché c'è una tendenza all'aumento dell'obesità al Centro Nord.

Nel biennio 2021-2022 in Italia, il 52% dei 18-69enni consuma 1-2 porzioni di frutta o verdura al giorno, il 38% consuma 3-4 porzioni, mentre solo il 7% ne consuma la quantità raccomandata dalle linee guida (five a day). Una piccola quota di persone (2%), dichiara di non consumare né frutta né verdura.

1 2003-2023: evoluzione e successi della oncologia in Italia

1.1 Oncologia medica: 20 anni di progressi

Massimo Di Maio per AIOM

Gli ultimi vent'anni hanno testimoniato numerosi rilevanti progressi nella cura dei pazienti affetti da tumore. In ottica multidisciplinare, va sottolineato che l'innovazione ha riguardato pressoché tutti gli ambiti di trattamento, dalla chirurgia alla radioterapia, alle terapie di supporto. In questo scenario in evoluzione, anche l'oncologia medica ha visto importanti cambiamenti nella gestione farmacologica di quasi tutti i tumori solidi. Tutto questo ha comportato la necessità di costante e sostanziale aggiornamento delle linee guida relative alla diagnosi e al trattamento dei vari tipi di tumore, che AIOM ha condotto in questi anni coinvolgendo nello sforzo centinaia di professionisti. Basta confrontare l'ultima edizione delle linee guida con quella di 5 o 10 anni fa, per rendersi conto dei notevoli cambiamenti avvenuti nell'algoritmo diagnostico e terapeutico dei vari tipi di tumori.

Negli ultimi decenni, la ricerca clinica e di laboratorio – non soltanto basata sull'attività delle aziende farmaceutiche ma anche sul lavoro di centinaia di gruppi accademici in tutto il mondo, Italia compresa - ha permesso di comprendere a fondo molti meccanismi biologici alla base della crescita delle cellule tumorali. Questo ha rappresentato un progresso sia dal punto di vista della “scienza” (intesa come “conoscenza”) in sé e per sé, che dal punto di vista terapeutico, in quanto molte delle molecole implicate nella crescita e nella proliferazione dei tumori sono oggi bersaglio di farmaci. Si tratta, infatti, di farmaci sviluppati e sperimentati proprio con l'obiettivo di interferire specificamente con quei meccanismi, arrestando la crescita del tumore e impattando positivamente sulla prognosi dei pazienti.

Oggi sappiamo che i tumori sono biologicamente diversi uno dall'altro: questo concetto (conosciuto con il nome di “**eterogeneità tumorale**”) non si applica solo al confronto tra un organo e l'altro (nel senso che i tumori della mammella sono diversi dai tumori del polmone, o dai tumori dello stomaco ecc.), ma si applica anche all'interno dello stesso tipo di tumore, nel senso che le caratteristiche biologiche del tumore del polmone di un certo paziente possono essere molto diverse da quelle di un altro paziente affetto dalla stessa malattia, anche se simile per età, sesso e altre caratteristiche

cliniche. La caratterizzazione molecolare ha acquisito, di conseguenza, un'importanza crescente in oncologia. Va sottolineato che molte delle alterazioni molecolari per le quali esistono farmaci specifici sono presenti solo in una certa proporzione di casi (in alcuni casi anche in meno dell'1%) e, quindi, l'unico modo per poter scegliere il trattamento in maniera "mirata" è quello di conoscere il profilo molecolare del singolo caso.

In pratica, quando si parla di "**medicina di precisione**", ci si riferisce proprio a questo approccio "mirato", in cui i trattamenti vengono scelti sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente (privilegiando ad esempio farmaci meno tossici per i pazienti anziani o più fragili), e sulla base delle caratteristiche biologiche del singolo tumore. In alcuni tumori, come il tumore del polmone, questo concetto è già reatà da vari anni: mentre fino a circa 10 anni fa la chemioterapia era il trattamento per il tumore del polmone avanzato in tutti i casi ("one size fits all", "lo stesso trattamento per tutti"), oggi per decidere il trattamento migliore si aspettano i risultati delle analisi molecolari eseguite sulla biopsia. Sulla base di tali risultati alcuni pazienti riceveranno un farmaco orale a bersaglio molecolare; altri riceveranno un trattamento immunoterapico senza chemioterapia; altri ancora riceveranno una combinazione di chemioterapia e immunoterapia.

L'avvento dei farmaci a bersaglio molecolare ha consentito di ottenere, nei casi eleggibili sulla base del profilo molecolare, risposte obiettive molto importanti, associate spesso a un controllo di malattia prolungato nel tempo. Purtroppo, la pressione selettiva nei confronti di cloni cellulari resistenti alla terapia fa sì che, dopo un periodo di tempo più o meno lungo, nella maggior parte dei casi compaiano segni clinici e strumentali di progressione di malattia, che impongono un cambio di terapia. La ricerca ha fatto importanti progressi anche in questo campo, studiando l'eterogeneità dei meccanismi molecolari di resistenza. In alcuni casi, esistono già alcuni farmaci efficaci quando la malattia ha sviluppato resistenza al trattamento precedente, e questo consente di impostare sequenze terapeutiche auspicabilmente in grado di controllare la malattia per un lungo periodo di tempo. Quando, circa vent'anni fa, sono stati introdotti i primi farmaci a bersaglio molecolare si riponevano molte aspettative nel loro meccanismo d'azione "intelligente" in quanto selettivamente mirato al bersaglio. Una situazione notevolmente diversa rispetto alla chemioterapia, necessariamente più tossica in quanto caratterizzata da un meccanismo d'azione più generico nei confronti di tutte le cellule in replicazione. Di fatto, in questi anni abbiamo imparato che, per quanto selettivi, anche i farmaci a bersaglio molecolare hanno una loro tossicità, spesso molto diversa da quella del trattamento chemioterapico ma non per questo trascurabile.

L'altra grande rivoluzione di questi ultimi anni è stata rappresentata dall'introduzione in pratica clinica dei farmaci immunoterapici di nuova generazione, i cosiddetti *immune checkpoint inhibitors*, farmaci che agiscono stimolando la risposta immunitaria del paziente nei confronti del tumore. L'immunoterapia ha modificato l'algoritmo terapeutico di numerosi tumori solidi, a partire dal melanoma (che probabilmente è la patologia che negli ultimi lustri ha beneficiato del maggior cambiamento prognostico rispetto ai risultati più che deludenti precedentemente garantiti dalla chemioterapia, grazie all'introduzione sia dei farmaci a bersaglio molecolare che dell'immunoterapia). Oltre al melanoma, oggi i farmaci immunoterapici sono parte essenziale del trattamento del tumore del polmone, del tumore del rene, dell'epatocarcinoma, dei tumori

dell'esofago e dello stomaco, di un sottogruppo di tumori del colon, del tumore della vescica. L'immunoterapia si caratterizza per ottenere, in una certa percentuale di pazienti, una risposta di lunghissima durata, a volte anche di anni. Ad esempio, quando il trattamento del tumore del polmone non a piccole cellule avanzato era rappresentato dalla sola chemioterapia, la percentuale di casi avanzati vivi a distanza di 5 anni dall'inizio della terapia era purtroppo intorno al 5%. Oggi, le analisi a lungo termine degli studi condotti con immunoterapia nel medesimo setting di malattia dimostrano che quella chance di essere vivi a distanza di 5 anni è salita significativamente fino al 20-30%. Purtroppo, non tutti i casi trattati beneficiano del medesimo controllo a lungo termine, e una delle sfide aperte per la ricerca attuale è rappresentata proprio dalla migliore caratterizzazione dei fattori predittivi di efficacia o di resistenza al trattamento immunoterapico. Va detto inoltre che, anche nel caso dell'immunoterapia, il trattamento - pur essendo diversamente tossico rispetto alla chemioterapia e mediamente più tollerabile - può essere caratterizzato da tossicità non trascurabili, in qualche caso anche severe, che richiedono la massima attenzione nella gestione.

In generale, la disponibilità di nuovi farmaci ha fatto sì che situazioni cliniche per le quali fino a qualche lustro fa esistevano opzioni terapeutiche molto limitate, oggi possono prevedere - almeno in linea di principio e compatibilmente con l'andamento clinico della malattia - una sequenza di più linee di trattamento. Basti citare, a titolo di esempio, il tumore del rene dove gli ultimi due decenni sono stati caratterizzati prima dall'introduzione dei farmaci a bersaglio molecolare anti-angiogenici, e poi dall'introduzione dell'immunoterapia; o il tumore della prostata, dove si sono susseguiti risultati positivi con numerosi nuovi farmaci prima per i pazienti con malattia resistente alla castrazione, e più recentemente, anche in un setting più precoce di malattia ormono-sensibile: oppure l'epatocarcinoma, dove fino al 2007 non esisteva in pratica clinica nessun farmaco di provata efficacia per la malattia avanzata, mentre oggi si ha la possibilità di considerare anche una seconda e una terza linea di terapia sistemica.

In alcuni casi, i risultati ottenuti nei pazienti affetti da malattia avanzata hanno rappresentato il razionale per sperimentare i medesimi trattamenti anche negli stadi più precoci, nei quali i trattamenti farmacologici perioperatori hanno lo scopo di aumentare le possibilità di guarigione. Ne è un esempio "storico" il risultato ottenuto con l'anticorpo monoclonale anti-HER2 trastuzumab, che dopo aver documentato attività in combinazione con la chemioterapia nelle donne affette da tumore della mammella metastatico HER2 positivo, dal 2005 è diventato anche il trattamento adiuvante standard per i casi operati caratterizzati dalla suddetta alterazione molecolare. Anche nel caso del tumore del polmone, un farmaco inizialmente sviluppato per la malattia avanzata caratterizzata da mutazione del gene *EGFR* ha più di recente dimostrato efficacia anche come trattamento adiuvante, dopo l'intervento chirurgico.

I risultati suddetti comportano la necessità di una caratterizzazione molecolare, in aggiunta alla classica diagnosi istologica, in tutti i casi per i quali siano eventualmente disponibili in pratica clinica trattamenti a bersaglio. La lista di tali indicazioni sta rapidamente crescendo negli ultimi anni, con un rischio di potenziale disparità di opportunità tra pazienti gestiti in Centri diversi. Non sempre, infatti, i progressi nella fase diagnostica sono implementati con la stessa velocità e tempestività in tutti i Centri oncologici. AIOM negli anni recenti è stata molto attenta a questo tema, puntando a

uniformare sia le raccomandazioni relative alle scelte terapeutiche come quelle relative alla fase diagnostica.

Un cambiamento “culturale” molto importante nell’oncologia degli ultimi anni è rappresentato anche dalla maggiore attenzione agli esiti riferiti dal paziente (*patient-reported outcomes*, PROs), sia nella ricerca che nella pratica clinica. Se si analizza la letteratura oncologica degli ultimi anni, e il relativo dibattito scientifico, si può notare che sta crescendo la consapevolezza dell’importanza di dare spazio alla qualità di vita del paziente e ai PROs negli studi clinici, ambiti spesso trascurati in passato perché considerati quasi un *endpoint* di nicchia, poco affidabile e difficilmente quantificabile. Questa consapevolezza sta aumentando anche perché è migliorato il messaggio lanciato a favore del loro impiego da parte delle società scientifiche: va sottolineato che nel 2015 la società europea (ESMO) e quella americana (ASCO) di oncologia medica hanno inserito la qualità di vita tra i parametri usati per la valutazione del valore del trattamento. Analogamente, le agenzie regolatorie statunitense (FDA) ed europea (EMA) hanno prodotto vari documenti di indirizzo alla ricerca a scopo regolatorio, in cui viene esplicitata la necessità di produrre dati di PROs a sostegno di un trattamento quando si voglia sviluppare un farmaco a scopo registrativo. Negli anni sta migliorando la percentuale di studi in ambito oncologico che include la qualità di vita fra gli *endpoint*, pur essendoci ancora dei miglioramenti da perseguire, in quanto la presenza di questi dati è a volte ancora deludente, specialmente in termini di tempestività della pubblicazione. Le società scientifiche (inclusa AIOM a livello nazionale) sentono l’importanza di fare formazione su questi temi, perché aumenti sempre più la consapevolezza dell’importanza di adottare questi strumenti negli studi clinici, ma anche della tempestività con la quale i dati raccolti devono essere comunicati e pubblicati.

Per quanto riguarda l’impiego dei PROs nella pratica clinica, negli scorsi anni sono stati pubblicati i risultati di vari studi randomizzati, tra cui uno molto importante e ben noto alla comunità oncologica perché ha avuto la ribalta della *plenary session* all’ASCO del 2017, e quindi in quell’occasione è stato portato all’attenzione di tutta la comunità oncologica internazionale. Tale studio aveva incluso i pazienti in trattamento chemioterapico per varie patologie oncologiche presso il Memorial Sloan Kettering Cancer Center di New York: i pazienti erano stati randomizzati a ricevere o la sola visita tradizionale o l’approccio tradizionale integrato con l’impiego di strumenti che prevedono la possibilità per il paziente di registrare in tempo reale, tramite la risposta a questionari, alcuni sintomi di tossicità. Questi strumenti erano collegati a un sistema di alert per cui, se il paziente riportava un peggioramento o un sintomo severo, inviava una segnalazione in tempo reale all’operatore sanitario (infermiere o medico) che poteva reagire contattando il paziente stesso e gestendo tempestivamente l’emergenza. Questo studio ha dimostrato che i pazienti sottoposti all’approccio integrato hanno ottenuto un miglioramento significativo della qualità di vita, dell’aderenza al trattamento, della riduzione degli accessi in pronto soccorso e delle ospedalizzazioni, e anche un prolungamento dell’aspettativa di vita. Quest’ultimo dato, al momento della presentazione all’ASCO, ha fatto scalpore, perché i risultati dimostravano una differenza di 5 mesi in termini di mediana di sopravvivenza a vantaggio del braccio che aveva adottato il nuovo approccio.

Nel 2022, ESMO ha attuato un’operazione culturalmente molto importante deci-

dendo di lavorare alle linee guida sull'impiego dei *PROs* nella pratica clinica. Vari studi hanno documentato importanti benefici per i pazienti grazie all'introduzione del monitoraggio mediante strumenti digitali dei sintomi e delle tossicità, in particolare per i pazienti in trattamento oncologico attivo, che è il setting nel quale esiste l'evidenza più forte al riguardo. La pubblicazione delle linee guida è un'operazione culturalmente importante perché, nonostante questi studi siano stati pubblicati vari anni fa, nell'ambito della comunità oncologica internazionale non esisteva ancora nessuna raccomandazione su questo argomento, che rimaneva un tema un po' di nicchia, per cultori della materia, per persone innamorate di questo approccio che di fatto rimane poco calato nella pratica clinica. La pubblicazione delle linee guida ESMO invece sancisce che questi interventi andrebbero considerati, aiuta a formalizzare l'importanza per la comunità oncologica di questo aspetto dell'assistenza, sottolinea la necessità di una riorganizzazione dell'attività quotidiana che dovrebbe tener conto di questi strumenti, con tutte le implicazioni anche in termini di necessità di risorse, perché il ritorno in termini di *outcome* espressi dai pazienti sarebbe importante.

1.2 La registrazione dei tumori in Italia: dagli inizi alla copertura nazionale

Fabrizio Stracci, Guido Mazzoleni per AIRTUM Working Group

Il cancro è, ed era ancor più in passato, una patologia che lascia tracce complete e riproducibili negli archivi sanitari. Questa caratteristica è alla base dell'idea che ha portato allo sviluppo di un sistema di controllo senza eguali per nessuna altra patologia. Un sistema di controllo a livello di popolazione basato sulla rete mondiale dei Registri Tumori, in grado di produrre dati sulle persone che si ammalano, su quante sopravvivono e quante possono essere considerate guarite dalle malattie oncologiche.

La prima esperienza italiana di registrazione dei tumori è nata a Torino negli anni sessanta seguita, a pochi anni di distanza negli anni '70, dalla nascita di altri importanti Registri non solo al Nord - in Lombardia e in Emilia Romagna- ma anche al Sud, a Ragusa in Sicilia e al Centro, a Firenze e Latina all'inizio degli anni '80. I Registri italiani con le finalità di migliorare e diffondere le tecniche di registrazione, di garantire la qualità dei dati prodotti e di sviluppare la ricerca nel campo dell'epidemiologia oncologica hanno fondato l'Associazione Nazionale dei Registri Tumori nel 1996, AIRTUM (poi divenuta AIRTum). Della storia dei Registri Tumori in Italia e del loro ruolo vogliamo parlare con i Presidenti AIRTum protagonisti dell'inizio e dello sviluppo della registrazione dei tumori in Italia, il Prof. Roberto Zanetti, il Dr. Eugenio Paci ed il prof. Maurizio Ponz de Leon.

Fabrizio Stracci (Presidente AIRTUM in carica): Prof. Zanetti, Roberto –propongo di darci del tu-, considerando anche la tua capacità di trattare i temi con un tono elevato, a volte epico, e la tua esperienza nel mondo della registrazione puoi tracciarci l'evoluzione dalla nascita allo sviluppo attuale dei Registri Tumori non solo in Italia ma anche a livello internazionale. Mi sembra che fosse forte l'interesse a comprendere il fenomeno oncologico studiandone le caratteristiche e che il Registro Tumori rappresentasse un laboratorio di ricerca sempre suscettibile di miglioramento e di evoluzione. La nascita della registrazione, inoltre, è stata ab origine multidisciplinare, dovuta alla collaborazione tra oncologi clinici, anatomo-patologi, medici di sanità pubblica, epidemiologi, statistici e altri.

Roberto Zanetti: Grazie Fabrizio, è un piacere ripercorrere con te questi temi. È ben possibile che nel lungo tempo in cui ho avuto responsabilità nazionali ed internazionali nel mondo dei Registri Tumori il mio tono sia risultato a volte epico: Epos da Ethos, spero. Ora che sono in pensione mi sforzerò di mantenere un tono didascalico, per fornire elementi utili ad una riflessione storica, perfettamente giustificata per una disciplina e una esperienza che si avvicinano oggi al compimento di un secolo (Registro Tumori di Amburgo, 1927).

Inizi internazionali

La prima esperienza di registrazione si sviluppò ad Amburgo (Registro Tumori di Amburgo, 1927) e fu interrotta in epoca nazista (se non da circostanze naziste), e quel Registro Tumori riprese la sua attività solo nel dopoguerra. Il secondo Registro, e pri-

mo ad operare in continuità fino ai nostri giorni, è quello dello Stato del Connecticut, negli USA, attivo dal 1938. Gli Stati Uniti realizzeranno anche, due decenni dopo, un altro primato: il grande sistema nazionale campionario del SEER, i cui dati costituiranno per il seguito la referenza principale a livello mondiale. Questa realizzazione si deve a Harold Dorn (1906 - 1963), che così rese permanente il modello della survey da lui realizzata nel 1937-39.

La Danimarca e Clemmesen

Il secondo Registro al mondo, e primo in Europa con continuità, è stato quello della Danimarca, fondato da Johannes Clemmesen (1908 - 2010) nel 1943 e da lui diretto fino agli anni '70. Clemmesen era un medico che aveva imparato i rudimenti della statistica, mentre Dorn era un sociologo che aveva imparato i rudimenti della medicina per poterne costruire le statistiche. Questa palindromia rimarrà una differenza costante tra le rispettive formazioni degli epidemiologi europei e americani per i successivi 40 anni. L'opera di Clemmesen è stata titanica. Ha costruito un Registro Tumori che osservava (e tuttora osserva) 8 milioni di danesi, con capillarità di fonti di informazione ed elevato livello di qualità dei dati. Ha introdotto tutte le necessarie tecniche, metodi, standard.

A proposito di epica, la raccolta dei dati era in origine totalmente manuale (il che era come fare in continuazione una indagine in un Paese di 8 milioni di abitanti), mentre la elaborazione veniva via via beneficiando dello sviluppo di tecnologie meccaniche poi elettromeccaniche, ed infine elettroniche.

Oltre ad una intensa pubblicazione di articoli sui metodi e sui risultati nelle principali riviste mediche, tutta la produzione scientifica di Clemmesen è stata poi compendata nei 7 volumi "Statistical Studies in the Aetiology of Malignant Neoplasms". Nel primo di questi egli espone con chiarezza il proprio progetto e l'ambizione del proprio lavoro. Classificare, contare, comparare nello spazio e nel tempo, correlare variabili per poter compiere valide osservazioni e inferenze, utili a trovare le cause del cancro, studiarne gli andamenti, valutare gli effetti delle cure. Un esempio di questo modo di lavorare è il cosiddetto Uncino di Clemmesen, il doppio picco, pre-menopausale e post-menopausale, nell'incidenza del cancro mammario. Clemmesen si fece subito propugnatore della estensione e generalizzazione della registrazione in altri Paesi. Questo è ben descritto nel secondo dei volumi della serie. Sotto l'egida della UICC e poi della WHO alla fine degli anni '40, egli coinvolse a due simposi, uno a Copenhagen ed uno a Oxford, i principali oncologi clinici e sperimentali del mondo (una trentina di persone a quel tempo) che misero a punto raccomandazioni di sviluppo ed estensione della esperienza dei Registri Tumori ad altri Paesi.

L'iniziativa ebbe successo, e negli anni '50 numerosi Registri Tumori furono avviati in parti dell'Europa, delle Americhe, in Giappone, in Oceania e in alcuni Paesi coloniali di Africa e Asia. Quando nel 1963 apparve il primo compendio internazionale con i risultati, i suoi autori Richard Doll e colleghi furono dunque in grado di inalberare l'ambizioso titolo *Cancer Incidence in Five Continents*. Il primo Volume fu editato da UICC, gli 11 successivi fino ai nostri giorni lo sono stati da IARC-IACR. Sul piano della produzione di evidenze scientifiche, del sogno di Clemmesen rimane la messe di studi di coorte compiuti con i dati del Registro danese, che hanno riguardato

la valutazione di cancerogenicità di centinaia di sostanze ed esposizioni nel corso degli ultimi 60 anni.

Espansione in Europa Meridionale, anni '60: Slovenia, Piemonte

Fino alla metà degli anni '60 l'espansione europea ha riguardato principalmente il nord del continente, con Registri a copertura nazionale. In Europa meridionale, il primo Registro è stato quello della Slovenia, fondato dalla Dr.ssa Bozena Ravinhar, oncologa, nel 1950. La dottoressa Ravinhar era, e rimase per tutta la vita, una borghese che aveva acquisito benemerite organizzando il servizio sanitario delle armate titoiiste, e spese quel credito per sviluppare il Registro nell'ambito dell'Istituto di Oncologia di Lubiana.

Il secondo Registro in sud Europa è stato quello del Piemonte, fondato dal Prof. Enrico Anglesio (1908 -2003) nel 1965. Anglesio era un oncologo medico, di ricche relazioni professionali internazionali. Di estrazione alto borghese e di sentimenti liberali, Anglesio trovò pieno appoggio dall'establishment medico piemontese, dalla amministrazione provinciale, e dalla Olivetti per la parte di supporto tecnologico. Il suo ambizioso progetto (la osservazione di 4,5 milioni di abitanti, Valle d'Aosta inclusa) si rivelò impari ai mezzi e soprattutto alle potenzialità di utilizzo: era troppo avanzato per i suoi tempi e il proprio ambiente. Queste circostanze portarono ad una crisi dopo 15 anni, e quando ad Anglesio furono affiancati collaboratori della seconda successiva generazione (la prima fu saltata), questi assicurarono il rilancio attraverso due misure: contrazione della popolazione coperta, e ampio programma di utilizzo dei dati in studi analitici.

Europa Meridionale, anni '70: Italia, Francia, Spagna, Portogallo. IL GRELL

Da queste esperienze pilota gli anni '70 videro sviluppi paralleli nei diversi Paesi dell'Europa latina, ognuno assistendo alla nascita di piccoli o medi Registri locali ad iniziativa di singole persone o piccoli gruppi (patologi, oncologi, igienisti); tali iniziative sono state spesso prive, almeno durante i primi passi, di riconoscimento istituzionale e sostegno finanziario stabile.

In Italia la fine degli anni '70 vide da un lato aprirsi la crisi del Registro di Torino, dall'altro l'inaugurarsi di due nuovi importanti Registri. Ad opera del Dr. Franco Berrino, patologo e poi epidemiologo, quello della Lombardia (provincia di Varese) istituito e finanziato dalla Regione e gestito dall'Istituto dei Tumori di Milano. Ad opera del Pr. Giorgio Cocconi, oncologo medico, quello della Provincia di Parma.

La fine degli anni '70 vide anche il sorgere del Gruppo GRELL per il coordinamento della registrazione nei Paesi di lingua latina. L'evoluzione italiana nel corso degli anni '80 e '90 vide due sviluppi unici nel panorama europeo. Il primo sviluppo è stato il realizzarsi di una crescita (numero di Registri e popolazioni coperte) limitata e in certo modo programmata per consenso da una istanza di coordinamento nazionale (dapprima sotto forma di Gruppo di lavoro AIE, poi di autonoma Associazione fondata da Eva Buiatti (1944-2009) e Roberto Zanetti, la AIRT). Questa copertura a lenta evoluzione è quella riflessa nei dati pubblicati dalle 3 successive edizioni de "Il Cancro in Italia" e dalle 2 edizioni de "I fatti e le cifre del Cancro in Italia".

Il secondo poderoso sviluppo è stato l'avvio della raccolta e analisi dei dati di sopravvivenza, a livello italiano e poi europeo, promosso da Franco Berrino, con la col-

laborazione dell'Istituto Superiore di Sanità e finanziamenti governativi italiani ed europei. Prima di questo momento la produzione di dati di sopravvivenza da parte dei Registri Tumori era stata limitata agli USA, ai Registri nordici e a quello di Ginevra. La IARC, che pure di fatto e di diritto coordinava il mondo dei Registri fuori dagli USA, non aveva mai preso iniziative per una estensione della produzione e diffusione dei dati di sopravvivenza. Il progetto EURO CARE coordinato da Franco Berrino ebbe un enorme successo di partecipazione e produzione scientifica, incluse nuove esperienze di pubblicazione divulgativa al di fuori delle riviste specialistiche.

Venne di fatto così a crearsi, in Europa, alla fine dello scorso millennio, un dualismo tra la IARC focalizzata sulla incidenza e il progetto EURO CARE che reggeva i destini della sopravvivenza (producendo anche la prevalenza quale logico ed economico sottoprodotto). La cosa non sfuggì all'attenzione del finanziatore europeo che sollecitò un coordinamento delle attività, se non una loro fusione. Le due entità non pervennero ad accordarsi, ed i finanziamenti furono parzialmente ridotti in entrambe le direzioni. Successive evoluzioni sono state, per EURO CARE la confluenza entro un nuovo e ampio progetto, il neo-parent Concord, gestito da Michel Coleman e Claudia Allemani alla London School of Hygiene and Tropical Medicine e finanziato da EU, UK e USA.

Nei primi due decenni di questo millennio le evoluzioni più significative paiono a me esser state le seguenti:

Italia

Trasformazione di AIRT in AIRTUM e sostituzione della espansione controllata con una proliferazione intensa, di Registri di dimensioni in genere piccole, e promananti da ambienti culturali più vicini alla amministrazione sanitaria o ai dipartimenti di prevenzione che al mondo della clinica e della ricerca. Tributarietà dei singoli Registri alle funzioni di servizio centrali (es banca dati, invio dei dati alla IARC a Lione) e basso tenore di pubblicistica scientifica autonoma.

Europa Latina

Il gruppo GRELL ha continuato a riunirsi annualmente in simpatici simposi, ma ha perduto la propria capacità di stimolare formazione, influire sulle politiche europee, promuovere studi multicentrici e di mantenere la relazione con le componenti di latinità africana e latinoamericana.

Unione Europea

Una organizzazione denominata European Network of Cancer Registries è stata fondata da Max Parkin presso la IARC agli inizi degli anni '90, essenzialmente come strumento di convogliamento di finanziamenti EU per la formazione. Intorno al 2010 la EU, in coerenza con le proprie logiche di espansione burocratica pluridirezionale, ha chiesto alla IARC di "avere indietro" l'ENCR, per collocarlo entro la struttura del Joint Research Council di Ispra. Ciò è pacificamente avvenuto, ma non pare potersi dire che il cambiamento abbia indotto intensificazione dell'impegno finanziario dell'UE, né di suoi investimenti nello sviluppo di attività scientifiche di punta.

Dati reali e stime

Dal punto di vista dell'utente dei dati si sta inoltre delineando una, per ora latente, competizione tra il sistema IARC di produzione dei dati di incidenza e quello statuni-

tense del Global Burden of Diseases di produzione delle stime. Se al secondo viene rimproverata una insufficiente trasparenza nei metodi, riguardo al primo si sta rivelando indifendibile il crescente ritardo nella produzione e pubblicazione dei dati.

Guido Mazzoleni: Roberto hai tracciato un quadro molto chiaro e interessante sia perché hai evidenziato lo sviluppo temporale della registrazione dei tumori anche dal punto di vista dei metodi e degli obiettivi sia perché hai mostrato come l'esperienza italiana abbia fornito un contributo importante ad una rete internazionale. Sono molto contento anche per il fatto che hai nominato la Dr.ssa Eva Buiatti, validissima ricercatrice, che mi colse con grande gentilezza in una associazione piena di vita e di voglia di fare, alla prima riunione AIRT cui partecipai come ricercatore del Registro Regionale dell'Umbria. Condivido in parte la tua preoccupazione su una deriva dei Registri Tumori Italiani verso una strutturazione meno indipendente e più burocratica. Credo sia necessario impegnarsi molto per mantenere il rispetto di tutte le componenti e le discipline che concorrono al funzionamento e allo sviluppo dei Registri Tumori.

Fabrizio Stracci: Ora vorrei chiedere al dottor **Eugenio Paci** di fornirci la sua opinione su alcuni orientamenti e problemi della registrazione dei tumori oltreché parlarci della sua esperienza.

Caro Eugenio, tu sei stato presidente di AIRTum e la tua attività si è caratterizzata per una notevole capacità strategica oltreché per la qualità metodologica. Ti chiedo un parere su quale è stato finora e quale sarà l'impatto della normativa sulla protezione dei dati sensibili e della lenta istituzione del Registro Nazionale sulla rete dei Registri Tumori. Quale dovrebbe essere il ruolo e il contributo di AIRTum allo sviluppo del Registro Nazionale?

Eugenio Paci: È molto opportuno rileggere la storia degli ultimi venti anni dei Registri Tumori italiani, cioè da quando il quadro legislativo legato alla legge sulla privacy (1996) ha duramente messo alla prova una attività che è nata in Italia per iniziativa quasi personale di operatori. A fine secolo, si era strutturata l'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTum) che avviò, tramite il Centro Controllo Malattie (CCM) del Ministero della Salute, progetti di sviluppo per la produzione di dati epidemiologici sui tumori in molte regioni italiane. Questa collaborazione dette effettivamente un buon impulso e da allora la attività di coordinamento di AIRTum facilitò l'aumento della popolazione coperta e accrebbe la qualità all'attività di formazione degli operatori. La qualità richiesta era quella validata a livello internazionale grazie allo IARC, l'associazione internazionale per la ricerca sul cancro con sede a Lione, iniziatrice e sempre sostegno di questa attività. I Registri Italiani hanno sempre partecipato agli studi collaborativi europei promossi al loro nascere dal gruppo dell'Istituto Nazionale Tumori come EURO CARE. Oggi, dopo anni veramente difficili (Paci E. Registri di patologia, tutto scorre, Epidemiol Prev. 2015;39(3):156-7) si sta riprendendo il cammino e il quadro, aperto dalla Legge 2019, man mano si va precisando, seppure sempre con molta lentezza, con il nuovo decreto. A questo punto io ritengo che AIRTUM debba rilanciare la sua attività riconsiderando la sua mission fondamentale e collaborare a pieno titolo per la costruzione dei Registri Regionali e Nazionale, il punto di arrivo di queste ultime determinazioni legislative da cui è necessario ripartire.

A me sembra questi siano i punti principali su cui agire:

1. AIRTUM è la Società Scientifica multiprofessionale e multidisciplinare che offre attività di formazione e consulenza e realizza convegni dedicati ad attività di specifica rilevanza per i Registri Tumori. In questo senso è una Società Scientifica come lo sono GISMA GISCI GISCOR nel campo degli screening oncologici. Questa attività deve tornare a essere il punto di riferimento tecnico scientifico non solo per gli operatori dei Registri ma per tutti coloro che sono interessati a utilizzarne i dati. A questo fine l'Associazione va ripensata e rilanciata in base al nuovo assetto dei Registri in Italia (legge 2019 e decreto attuativo 2023).
2. AIRTUM potrebbe proporre un piano di lavoro, pluriennale, al Registro Nazionale, da realizzare in collaborazione con gli Istituti scientifici, i dipartimenti universitari e i Centri regionali che hanno le competenze di interesse, per progetti di miglioramento della qualità, a partire dalla tempestività del rilascio dei dati, ricerca e approfondimenti su sedi specifiche e per la comunicazione e informazione dei dati anche con associazioni no-profit.
3. È opportuna da parte del Ministero la costruzione di un gruppo permanente dei Centri di Riferimento Regionali che interagisca con AIRTUM per le finalità tecnico scientifiche e in particolare per accrescere la qualità metodologica e l'approfondimento dei dati dei Registri Regionali. I Centri di Riferimento Regionali potrebbero avere un coordinamento tecnico- organizzativo in analogia a quanto avviene oggi con l'Osservatorio Nazionale Screening.
4. Occorre promuovere la finalità informativa e comunicativa per gli operatori, i ricercatori e i cittadini, un lavoro che è realizzato dai Numeri del Cancro prodotti con AIOM e basati sui dati dei Registri Italiani e che certamente ha bisogno di potersi avvalere di dati aggiornati e di qualità.
5. Il coinvolgimento, già previsto nella Legge 2019, di Associazioni ed Enti no-profit, come per esempio LILT Lega Italiana contro i Tumori, può essere un importante contributo all'uso e alla conoscenza dei dati sui tumori che sono oggi di grande interesse per i pazienti, i cittadini come per gli operatori e altri stakeholder, come avviene in altri Paesi europei e negli USA (American Cancer Society o Cancer UK). Il loro coinvolgimento può favorire lo sviluppo della Banca Dati dei Registri Tumori anche nella produzione di quei parametri oncologici (come sopravvivenza, prevalenza e guarigione) di largo interesse non solo tecnico scientifico ma anche per pazienti, clinici e di gruppi di interesse.

Guido Mazzoleni: I Registri Tumori hanno una grande attenzione verso la corretta gestione dei dati sensibili. Per gestire correttamente il tema, AIRTUM si è dotata di un gruppo dedicato alla privacy. La normativa nazionale sembra offrire una via privilegiata allo scambio di dati per le finalità del Registro Nazionale. Come vedi questa evoluzione? Gli studi nati da collaborazioni di ricerca tra Registri hanno contribuito in passato a sviluppare modelli importanti che poi si sono tradotti anche in nuovi indicatori comuni (ad esempio la sopravvivenza di popolazione). Questi studi saranno più difficili dato che non sono specificamente previsti dalla normativa e la capacità di ricerca ne risulterà impoverita?

Eugenio Paci: Il quadro operativo che si struttura con questo decreto certamente

non risolverà tutti i problemi ma è un importante, e speriamo definitivo, contributo. Bisogna però ricordare che molte delle questioni legate alla privacy sono connesse anche alla bassa (e talora scadente) automazione dei sistemi informativi necessari ai Registri, ai linkage tra fonti informative diverse da quelle amministrative (SDO o mortalità) come anatomia patologica, dati clinici. Il PNRR rischia di esser solo un progetto di spesa per infrastrutture e finora poco si è preoccupato delle questioni specifiche tecnico-epidemiologiche dei sistemi informativi sanitari a fini di raccolta dati e ricerca. Se è vero che l'interpretazione della legge sulla privacy ha bloccato i Registri per anni, è anche vero che i dati hanno bisogno dell'identificativo anagrafico per la loro "costruzione" ma non, usualmente, quando vengono analizzati con finalità di analisi o comunicative. Molti ritardi permangono tuttavia nei sistemi di criptazione. I dati devono esser disponibili ma protetti da adeguati sistemi di criptazione. Questo avviene ormai in molte realtà nel mondo e questo approccio si è diffuso ampiamente nel tempo del COVID19 quando è stato possibile fornire a tutti dati giornalieri.

Fabrizio Stracci: Oltre che di Registri Tumori sei sempre stato un appassionato ricercatore nel campo degli screening organizzati e hai coordinato uno studio, lo studio IMPATTO, che metteva assieme i dati dei Registri Tumori con quelli dei servizi di screening. Puoi parlarmi della sinergia tra Registri Tumori e servizi di screening?

Eugenio Paci: Negli screening, il Progetto IMPATTO degli screening oncologici a livello nazionale è stata una esperienza importante per tutta Europa, ma oggi tanti progetti sono in corso come studi osservazionali o randomizzati che utilizzano dati correnti, cioè prodotti da servizi di screening, clinici, schede di mortalità e tanti altri. Dovrebbe ormai essere chiaro, come detto, che i progetti collaborativi di ricerca e analisi dei dati richiedono il nominativo solo per le valutazioni di completezza di qualità a livello locale, ma quando entrano nei database nazionali o a fini di studi osservazionali (come sono stati da sempre progetti come EUROCARE, come sono i dati del SEER negli USA o quelli del NORDCAN nel Nord Europa) i record sono del tutto anonimi a livello centrale e la chiave di identificazione è posseduta solo a livello locale. Nessuno nel mondo ha mai avuto problemi su questi studi e oggi sono indispensabili per monitorare i processi in un'epoca di grandi cambiamenti nel mondo dell'oncologia. I database nazionale e regionali, resi anonimi, sono strumenti preziosi e indispensabili per la ricerca, la valutazione e la produzione di informazioni importanti. Non deve essere sottovalutata ormai la domanda di dati validi e ben comunicati (per esempio di sopravvivenza). I "Numeri del Cancro" la pubblicazione annuale di AIRTUM con AIOM ha una funzione essenziale e utilissima. Una sempre più efficace e diffusa produzione e comunicazione dei dati sui tumori richiede competenza e impegno: è una sfida del prossimo futuro.

Concludiamo con le opinioni del Professor **Maurizio Ponz de Leon:**

Fabrizio Stracci: Caro Maurizio ricordo molto volentieri la tua presidenza AIRtum per lo stile e l'eleganza. Mi racconti il clima dell'Associazione in quel periodo e come questo influiva sulla capacità di realizzare progetti scientifici?

Maurizio Ponz de Leon: Quando assunsi la direzione dell'AIRTUM (che allora si chiamava AIRT), se non vado errato nel 2003, durante il meeting annuale di Biella, la

situazione dell'Associazione non era facile. Vi erano infatti conflitti e discordie che per anni avevano creato una notevole tensione. Non mi ci volle molto a capire che si trattava di problemi risolvibili con un po' di buona volontà e buon senso. Il Direttivo lavorò a mio avviso molto bene per placare gli animi e già dopo un anno, alla successiva riunione, la situazione era molto migliorata, e l'AIRTUM poté riprendere a lavorare come aveva sempre fatto in passato, ossia con il pieno affiatamento dei gruppi. Quel che era accaduto è qualcosa di molto frequente negli ambienti ospedalieri e universitari; molto semplicemente, si erano ingigantiti alcuni problemi, al punto di farne qualcosa di insormontabile e divisorio. Il buon senso, il buon carattere di gran parte dei soci, e la voglia di ripartire con progetti collaborativi di ampio respiro permisero senza sforzi eccessivi di superare ogni criticità.

Fabrizio Stracci: mi puoi parlare della tua visione su Registri Tumori e ricerca?

Maurizio Ponz de Leon: Non vi è dubbio che i Registri Tumori siano nati per fornire dati descrittivi sul trend e sulla distribuzione geografica dei tumori maligni. Col tempo si è scoperta l'importanza dei Registri anche come strumento di ricerca scientifica. A titolo di esempio, se vi era il sospetto di un recente incremento di tumori dell'esofago in una provincia o regione, ecco che il Registro Tumori non solo registrava il trend, ma poteva anche approfondire l'analisi indagando se questo aumento fosse dovuto a fattori alimentari, abitudini di vita sbagliate, o avesse a che fare con l'attività lavorativa, o ancora se vi fossero delle cause genetiche. Gli esempi potrebbero moltiplicarsi, e di fatto la maggior parte dei Registri Italiani con almeno 20-30 anni di storia attualmente non si limitano a esaminare trend, ma svolgono anche ricerche correlate alla registrazione. È importante il fatto che il Registro sia in grado di fornire dati "population based", senza i quali non resta che affidarsi alle casistiche di reparti chirurgici o all'esperienza di Centri oncologici. A mio avviso oggi è indispensabile che un Registro si occupi anche di progetti di ricerca, collaborando con specialisti di vari settori. Senza una visione evolutiva del Registro, senza la ricerca e il miglioramento del dettaglio clinico misurato (stadio, classificazioni molecolari, trattamenti) si rischia che i trend di incidenza e i confronti geografici siano ottenuti da archivi amministrativi e da stime matematiche anziché dai Registri Tumori, perdendo moltissimo dal punto di vista della qualità dei dati e dell'utilità dei dati al miglioramento dei servizi oncologici. Senza contare che, negli anni a venire, il lavoro di semplice registrazione potrebbe essere svolto dall'intelligenza artificiale.

Guido Mazzoleni: Tu hai diretto un Registro Tumori specialistico dedicato ai tumori coloretali. Qual è secondo te il contributo dei Registri Tumori generali e specializzati all'epidemiologia clinica?

Maurizio Ponz de Leon: Il contributo dei Registri Tumori nella ricerca scientifica in generale è a mio avviso notevole. Come già accennato, il principale vantaggio di un Registro è di poter offrire un dato "population based", quindi non limitato ad una casistica chirurgica o comunque "di reparto" o "personale"; casistiche che ben difficilmente potranno dare un'idea di quel che accade a livello di popolazione generale. Volendo citare un validissimo contributo dei Registri Tumori alla ricerca, il primo esempio che mi viene in mente è lo studio Eurocare, iniziato da vari decenni e

coordinato dai colleghi dell'Istituto dei Tumori di Milano, studio peraltro ancora in corso. Grazie a Eurocare si sono ottenuti per la prima volta studi comparativi di alto livello su incidenza, mortalità, prevalenza, sopravvivenza e stadiazione dei tumori tra differenti stati europei. Lo studio ha avuto una valenza non soltanto scientifica: grazie ai risultati ottenuti è stato possibile infatti pianificare (o anche solo immaginare) interventi di politica sanitaria in varie realtà, promuovere attività di screening dove ancora non esistevano e avviare progetti di prevenzione primaria. Eurocare si è anche occupato del rapporto fra incidenza dei tumori e svariati fattori metabolici più o meno implicati nello sviluppo delle neoplasie. Per quanto riguarda il gruppo di ricerca da me coordinato (Università e Policlinico di Modena), gli studi condotti per quasi quarant'anni hanno fornito un altro esempio dell'utilità dei Registri Tumori nella ricerca oncologica. Grazie al registro specializzato dei tumori colorettali, avviato nel 1984, è stato possibile identificare e contattare numerose famiglie con tumori intestinali ereditari (Sindrome di Lynch e Poliposi Familiare). Da qui è partita la caratterizzazione biologica (biomolecolare, istopatologica e immunoistochimica) di questi tumori: un argomento che vede ancor oggi impegnati i miei collaboratori. E ancora, sono state identificate famiglie con sindromi molto rare, che quasi ritenevamo esistessero solo sui libri, quali la sindrome di Peutz-Jeghers, la sindrome di Cowden e la Poliposi giovanile. Tutto ciò non sarebbe stato possibile senza il Registro Tumori.

Fabrizio Stracci: Uno degli elementi più interessanti del Registro Tumori è e, a mio parere, la collaborazione multidisciplinare che si realizza intrinsecamente all'interno di ogni Registro e che ha rappresentato la ricchezza della nostra piccola ma vitale associazione, AIRTum.

Maurizio Ponz de Leon: Durante i trent'anni in cui sono stato membro della Società Britannica di Gastroenterologia, una delle cose che più mi colpì fu la interdisciplinarietà delle esperienze e delle conoscenze. La società non comprendeva solo gastroenterologi, ma anche internisti, patologi, chirurghi e specialisti di altri settori. Era frequente che un chirurgo, un patologo o altro specialista fossero eletti Presidente della Società: un evento accettato con piacere dai gastroenterologi, i quali, ovviamente, rappresentavano il gruppo più numeroso. Ben diverso è quel che accade in gran parte delle nostre società scientifiche, di solito saldamente nelle mani degli specialisti di un settore, quasi fosse una corporazione. Diverso è il caso dei Registri Tumori, che sono formati da specialisti di vari ambiti scientifici, per cui i direttori possono essere epidemiologi, patologi, internisti, igienisti o specialisti di altri settori. Questo fatto ha favorito la collaborazione multidisciplinare, e ha fornito ai Registri un "valore aggiunto" rispetto a tante altre società più tradizionali, che si è tradotto in una serie di studi molto ampia e variegata. Nel nostro piccolo gruppo di ricerca hanno lavorato per anni fianco a fianco internisti, gastroenterologi, chirurghi, biologi e patologi; in varie occasioni si è anche riusciti ad ampliare transitoriamente l'organico con borse di studio affidate a genetisti, "data manager" o statistici. A parte la soddisfazione di una costante produzione scientifica, l'aspetto più interessante è stato il constatare come di anno in anno si sviluppasse sempre più un linguaggio comune, e come, dopo tanto esercizio, clinici e patologi riuscissero a capire i principali problemi biomolecolari, e al tempo stesso biologi e patologi riuscissero a seguire le problematiche cliniche dei pazienti.

Conclusioni

Quali conclusioni possiamo trarre da questo dialogo con i ricercatori che hanno contribuito alla affermazione e allo sviluppo della registrazione dei tumori in Italia e di AIRTum, l'Associazione dei Registri di cui sono stati i primi presidenti? Intanto mi sembra evidente – grazie a queste persone – che sono state prodotte importanti conoscenze sul fenomeno oncologico, misurato in termini di evoluzione temporale e distribuzione geografica. Non solo. Sono stati messi a punto nuovi indicatori che poi sono diventati o stanno diventando standard come la sopravvivenza dei pazienti oncologici, la prevalenza di pazienti oncologici nella popolazione, la quota di persone che possiamo considerare guarite dal cancro e il tempo necessario alla guarigione, l'influenza degli screening su incidenza e mortalità. Altri approcci sperimentali come l'analisi geografica per piccole aree o la valutazione di impatto di trattamenti e assetti organizzativi rappresentano altrettante interessanti evoluzioni delle capacità di misurazione dei Registri Tumori. In modo forse meno chiaro è emersa una fase di difficoltà della registrazione dei tumori legata a fattori culturali legati alla percezione dell'importanza dei sistemi di valutazione in una fase di restrizioni finanziarie per il SSN e più praticamente per la lenta fase di passaggio dalla fase associativa alla fase istituzionale del Registro Tumori Nazionale e per le difficoltà causate dalle numerose e restrittive o retrive interpretazioni della normativa sulla tutela dei dati sensibili. Le persone che si sono dedicate all'epidemiologia oncologica e l'Associazione che le riunisce, AIRTum, intendono contribuire con passione alla creazione di un Registro Nazionale di eccellenza e, a questo fine, si impegnano per scongiurare che questo processo rappresenti una deriva burocratica e per assicurare la salvaguardia del patrimonio di conoscenze, capacità e ricerca rappresentato dalla rete dei Registri Tumori italiani e dai numerosi enti e gruppi di ricerca che valorizzano questo patrimonio.

1.3 Lo sviluppo della rete della ricerca oncologica negli Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

Silvia Careccia¹, Virve Cavallucci^{1,2}, Paolo De Paoli¹, Ruggero De Maria^{1,2,3}

¹Alleanza Contro il Cancro

²Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

³Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Alleanza Contro il Cancro (ACC) è la più grande Rete oncologica italiana. Fondata nel 2002 dal Ministero della Salute, ad ACC aderiscono 28 Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico (IRCCS), l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, la Fondazione Politecnico Milano, l'AIMaC, l'Italian Sarcoma Group, la Fondazione CNAO e l'Istituto Superiore di Sanità¹.

La missione di ACC è portare l'innovazione tecnologica dalla ricerca di base alla pratica clinica, elevando e uniformando il livello di assistenza, cura e riabilitazione dei pazienti oncologici su tutto il territorio nazionale.

I progetti che ACC sta portando avanti si pongono tra gli obiettivi: l'individuazione dei familiari di pazienti con forte predisposizione ad ammalarsi; la collaborazione tra partner internazionali; la raccolta e le analisi di dati "omici" per generare conoscenza; la creazione di un'infrastruttura operativa tra gli Istituti associati ad ACC per favorire la ricerca accademica clinica e traslazionale.

La missione di ACC in Italia

Si stima che 1 persona su 3 si ammalerà di cancro nel corso della sua vita. Secondo il piano oncologico nazionale 2023-2027, circa il 12,5-17,5% dei tumori insorge in persone portatrici di una variante genetica ereditaria. Se anche usassimo delle stime più prudenziali, basate su uno studio pubblicato sulla rivista *Cell*² eseguito su 10.389 soggetti con 33 differenti tipi di tumore, si calcola che almeno l'8% dei pazienti di cancro sia portatore di una variante patogenetica, molto spesso senza esserne a conoscenza. L'incidenza del cancro per l'anno 2022 è stata stimata a 390.700 nuovi casi (NDC 2022). Pertanto, si può stimare che almeno 31.000 italiani portatori di una variante patogenetica si ammalino di cancro ogni anno. Nella Tabella 2 riportiamo una stima prudenziale per le maggiori tipologie tumorali.

Ricercatori	9.400
Pubblicazioni	6.600
Impact factor	34.000
Ricoveri	237.000
Clinical trials	5.500

TABELLA 1. I numeri di ACC (anno 2022)

Tumore	Incidenza annua (nuovi casi/anno)	Di cui portatori stimati di varianti patogenetiche
Mammella	55.700	5.514 (9,9%)
Colon-retto	48.100	2.886 (6%)
Prostata	40.500	2.118 (5,4%)
Polmone (NSCLC)	37.300	2.200 (5,9%)
Vescica	29.200	2.131 (7,3%)
Stomaco	14.700	1.294 (8,8%)
Pancreas	14.500	2.045 (14,1%)
Melanoma	12.700	784 (6,2%)
Rene	12.600	882 (7%)
Tiroide	12.200	780 (6,4%)
Fegato	12.100	1.101 (9,1%)
Utero	10.200	663 (6,5%)
Ovaio	5.200	1.034 (19,9%)
Mesotelioma	2.000	170 (8,5%)
Totale	307.000	23.602

TABELLA 2. Stima prudenziale del numero di pazienti italiani portatori di varianti di rischio che sono stati diagnosticati per 14 diverse tipologie di cancro nel 2022.

Il progetto “GerSom”

La nostra comprensione della suscettibilità ereditaria ai tumori è cresciuta notevolmente negli ultimi 30 anni con la progressiva identificazione di decine di geni (accertati o putativi) predisponenti ai tumori (*Cancer Predisposing Genes* - CPG). Ad oggi, sono noti più di 150 CPG, per i quali sono state identificate varianti patogenetiche rare che conferiscono un rischio moderato o alto di cancro (da 2 a 20 volte).

L'identificazione di mutazioni ereditarie (germinali) a carico di CPG nei pazienti con tumore ha consentito di studiare la presenza delle stesse nei loro familiari e di programmare piani di sorveglianza diagnostica (per esempio, imaging diagnostica nel tumore della mammella o del colon) o di riduzione del rischio (per esempio, aspirina nel tumore del colon) negli individui con varianti ereditarie patogenetiche di CPG.

Inoltre, fino a pochi anni fa, l'identificazione di mutazioni di CPG aveva scarsa rilevanza diagnostica o terapeutica per il paziente. Pertanto, l'analisi mutazionale dei CPG non era parte dello screening diagnostico iniziale e dell'iter delle scelte terapeutiche.

Questa situazione sta rapidamente cambiando, con il riconoscimento che la presenza di mutazioni di CPG nei tumori può avere importanti implicazioni relativamente alla prognosi e al trattamento del tumore. Stiamo pertanto assistendo ad un cambiamento dell'atteggiamento degli oncologi relativamente all'utilità diagnostica delle varianti patogenetiche di CPG, con una tendenza a considerare la presenza delle stesse già alla diagnosi. È verosimile che questa nuova attitudine diventerà “*good clinical practice*”, introducendo quindi la necessità di nuove tecnologie per l'esecuzione dei test mutazionali (per esempio, la forte necessità di ridurre i tempi di esecuzione dei test e aumentare il “*throughput*” dei campioni al fine di assicurare un piano di trattamento tempestivo per tutti i pazienti) e di una rivalutazione dei percorsi di identificazione e gestione del rischio genetico di cancro.

Nell'ambito del programma di Oncologia Personalizzata promosso dal Ministero della Salute e attuato da ACC, nel 2020 è stato avviato il progetto “GerSom”, uno studio multicentrico, coordinato dalla Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli di Roma, che annovera 26 Centri partecipanti. Lo studio si pone come obiettivo dimostrare la fattibilità di un percorso diagnostico congiunto, al momento della diagnosi di tumore, per l'identificazione dei geni alterati nelle cellule neoplastiche (a scopi prognostici e di definizione della risposta alla terapia) e dei *Cancer Predisposing Gene* nella linea germinale (a scopi di mappatura del rischio genetico di tumore). A tal fine, ACC ha sviluppato e validato un pannello genico, a costi contenuti ed eseguibile in tempi brevi, per l'analisi di 467 geni alterati nei tumori, tra cui 172 CPG. Entro la fine del progetto, verranno reclutati nello studio GerSom 4.000 pazienti il cui tumore abbia un'elevata probabilità di essersi formato a causa di una predisposizione genetica. In particolare, lo studio è rivolto a pazienti affette da carcinoma ovarico o tumore alla mammella triplo negativo e a pazienti giovani affetti da tumore al colon (<50 anni) o alla mammella (<40 anni).

L'ambizione del progetto è duplice:

1. La caratterizzazione molecolare dei tumori, necessaria non solo per la scelta della terapia più adeguata, ma anche per consentire ai pazienti di essere inseriti in studi clinici, di sottoporsi cioè a trattamenti sperimentali non ancora disponibili nella pratica clinica. L'utilizzo di una terapia mirata, con farmaci a bersaglio molecolare, infatti, può potenzialmente migliorare la sopravvivenza oltre che la qualità di vita dei pazienti con neoplasie.
2. L'analisi delle mutazioni ereditarie nel paziente con diagnosi di cancro, può indirizzare il medico a proporre ai familiari del paziente programmi di screening preventivi.

L'allestimento del test mutazionale GerSom presso ciascuno dei 26 Centri partecipanti al progetto, è la prima fase che consentirà di creare gli HUB di una rete nazionale per lo screening genetico dei pazienti su tutto il territorio nazionale.

I Working Group di ACC

Con l'obiettivo di portare rapidamente la medicina personalizzata di eccellenza nell'oncologia nazionale, e con la potenzialità di ridurre in prospettiva la spesa farmaceutica attraverso un aumento consistente dell'appropriatezza dell'uso dei nuovi farmaci, in ACC sono attivi tredici Working Group impegnati su differenti tipologie

neoplastiche (Colon, Mammella, Polmone, Glioblastoma, Melanoma, Sarcoma e Tumori dell'apparato muscoloscheletrico) e sulla ricerca clinica (Genomica, Anatomia Patologica e Biobanche, Oncoematologia, Immunoterapia, Radiomica, *Survivorship care* e supporto nutrizionale).

A sostegno delle attività dei WG sono stati finanziati nell'ambito della Ricerca Corrente Reti 2022 i seguenti progetti:

1. The ACC preclinical research platform for precision oncology (1.658.360 euro)
2. ACCORD. THE acc omics registry: a digital environment to leverage observational cancer omics data to develop computer assisted diagnostic and preclinical models (1.851.950 euro)

Il progetto “Health Big Data”

Per sostenere e favorire l'accelerazione della transizione verso la medicina di precisione e personalizzata, ACC, insieme alle Reti di Neuroscienze e Riabilitazione, Cardiologica e Pediatrica, ha ricevuto nel 2020 un finanziamento di 55.000.000 di euro dal Ministero dell'Economia e Finanze per un progetto di durata decennale che mira alla creazione di una piattaforma tecnologica per la raccolta, condivisione e analisi di dati scientifici e clinici di ciascun IRCCS in Italia. Il Politecnico di Milano, La Fondazione Politecnico di Milano e l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare sono stati coinvolti come partners tecnologici ed esperti di Big Data.

Il programma CAR-T

Nel 2019 è stato promosso dal Ministero della Salute e sviluppato sotto l'egida di ACC, con un finanziamento di 10.000.000 euro, il progetto di ricerca sulle cellule CAR T, il cui scopo è stato quello di migliorare l'efficacia della terapia con cellule CAR T, attraverso la creazione di un network di collaborazione che unisca l'*expertise* di 15 IRCCS associati ad ACC e due partners esterni alla Rete partecipanti al progetto. Il progetto è stato coordinato dal prof. Franco Locatelli, dell'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù.

FORZA, la infrastruttura per la ricerca clinica no-profit

Il progetto FORZA mira a sviluppare un'infrastruttura accademica, combinando le conoscenze e le capacità degli Istituti afferenti ad ACC, per la promozione e gestione di studi clinici da parte degli IRCCS della Rete. Nel 2022 e 2023 FORZA ha finanziato dei corsi per clinical monitor certificati e sostenuto lo sviluppo di una piattaforma informatica presso la Fondazione Pascale IRCCS di Napoli per la gestione degli aspetti regolatori e di realizzazione di clinical trials no profit da sviluppare all'interno di ACC. Una volta a regime, FORZA costituirà una “roadmap” della ricerca accademica in ambito clinico e traslazionale, e consentirà agli IRCCS di svolgere il ruolo di promotori ricevendo garanzie procedurali che permettano la generazione di risultati solidi e spendibili a fini registrativi.

La missione di ACC in Europa

L'Europa e i suoi Stati membri hanno urgente bisogno di un rinnovato impegno nella lotta contro il cancro che migliori prevenzione, diagnosi, terapia e assistenza.

Unendo le forze, si deve mirare alla prevenzione a tutti i suoi livelli, per ridurre il numero dei malati di cancro, anticipare la diagnosi, migliorare la terapia e la qualità della vita dei malati, e sostenerli anche dopo le terapie.

Di seguito vengono elencati i principali progetti europei nei quali ACC è coinvolta a vario titolo:

A. CRaNE

La Joint Action CraNE (<https://crane4health.eu/>) contribuisce all'implementazione dell'European Beating Cancer Plan (EBCP) e in particolare all'iniziativa numero 5, che ha come obiettivo quello di stabilire entro il 2025 un Network Europeo di Comprehensive Cancer Centres (CCCs). Lo scopo principale dell'iniziativa è quello di garantire la qualità di diagnosi, cura e ricerca sui tumori nell'Unione Europea e di assicurare che il 90% dei pazienti abbia accesso a questi Centri entro il 2030. ACC è stata designata dal Ministero della Salute Italiano come *competent authority* per l'Italia con la responsabilità di creare il nuovo Network di CCCs, definendone i processi di ammissione, la struttura, governance, funzionamento e monitoraggio.

B. UNDERSTANDING CANCER (UNCAN)

I piani d'implementazione di due programmi europei convergenti, *Horizon Europe Mission on Cancer* e *Europe's Beating Cancer Plan*, includono un'iniziativa volta a comprendere più a fondo i meccanismi meno conosciuti del cancro: UNCAN.eu (*UNderstand CANcer*). In particolare, UNCAN.eu rappresenta uno dei 13 specifici obiettivi della *Mission on Cancer* ed una delle 10 principali iniziative dello *Europe's Beating Cancer Plan*. Pertanto l'1 settembre 2022 ha avuto inizio l'ambiziosa azione di coordinamento e supporto (*Coordination and Support Action, CSA*) chiamata 4.UNCAN.eu.

ACC è fra i *core partners* di questa CSA, che vede coinvolti prestigiosi istituti di 20 stati membri e si propone di gettare le fondamenta per una nuova piattaforma europea, la cui governance coinvolgerà scienziati, pazienti e cittadini. La futura piattaforma gestirà un *data hub* europeo federato dedicato alla ricerca sul cancro, che consentirà la raccolta e la condivisione fra gli stati membri sia di dati clinici sia di dati derivanti da modelli sperimentali, accanto a dati con essi correlabili (informazioni geografiche, ambientali, di stile di vita), ad una scala senza precedenti.

4.UNCAN.eu si occuperà inoltre di definire le priorità della ricerca sul cancro a livello europeo, all'interno di sei aree strategiche: prevenzione, diagnosi precoce, resistenza alla terapia, tumori pediatrici, cancro e invecchiamento, sopravvivenza.

C. DIGICORE

Digicore è un gruppo Europeo di Interesse Economico che comprende 34 Centri oncologici europei, due reti oncologiche (ACC e UNICANCER) e due partner commerciali. La finalità di Digicore è di accelerare l'implementazione della oncologia di precisione in Europa attraverso la conduzione di studi sulla ricerca degli *outcome* clinici. Digicore forma i Centri oncologici all'utilizzo di cartelle cliniche elettroniche e di dati molecolari per l'automazione degli studi clinici, la ricerca sugli esiti da dati *real world*, la diagnostica digitale e la gestione della qualità della assistenza. ACC detiene attualmente la Presidenza di Digicore.

ACC partecipa inoltre a molti altri progetti europei tra i quali citiamo: 1+MG, TRANSCAN-3, Can.Heal, CCI4EU, IDEA4RC, EUonQuoL, JANE, EChoS, ITCC-P4

Conclusioni

La diffusione di tecniche di profilazione genomica ad alta processività e a basso costo rappresenta un'importante opportunità per tutti i pazienti oncologici.

La disseminazione delle competenze necessarie per l'acquisizione, l'analisi e l'interpretazione dei dati genomici e clinici è senza dubbio la condizione di partenza per poter garantire un accesso equo e omogeneo ai nuovi trattamenti per i pazienti. Ancora più importante sarà la costituzione di una rete di informazione e collaborazione tra tutti i principali attori in oncologia, in campo clinico, di ricerca e di assistenza, nonché le associazioni di pazienti, che lavorino in sinergia per contribuire a delineare le procedure diagnostiche e i percorsi di prevenzione e di cura.

BIBLIOGRAFIA

1. De Paoli P, et al. Alliance Against Cancer, the network of Italian cancer centers bridging research and care. *J Transl Med*, 2015; 13:360.
2. Kuan-Lin Huang et al. Pathogenic Germline Variants in 10,389 Adult Cancers. *Cell*, 2018;173(2):355-370.e14

1.4 Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro ETS: la ricerca sul cancro dal laboratorio alla clinica

Federico Caligaris Cappio, Direttore Scientifico Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro ETS

Il cancro è un esempio evidente del legame inscindibile tra ricerca scientifica e progressi terapeutici. La crescita esplosiva delle conoscenze della biologia del cancro e il loro sempre più rapido trasferimento in clinica in termini sia di diagnostica innovativa sia di terapie con farmaci a bersaglio molecolare hanno determinato un significativo miglioramento nel trattamento e prognosi di numerosi tipi di tumore. Il termine cancro sottende però oltre 200 tipi diversi di tumore, ognuno con una propria storia naturale, evoluzione e risposta ai trattamenti, e le nostre conoscenze registrano una profonda disparità tra i diversi tipi. Accanto ad un numero limitato di tumori con eccellenti prospettive di cura, permangono ancora troppe situazioni irrisolte.

Fondazione AIRC

Fondazione AIRC per la ricerca sul cancro ETS (a seguire AIRC) è una organizzazione non-profit nata nel 1965 dall'idea lungimirante di un gruppo di ricercatori e clinici dell'Istituto Tumori di Milano: **trovare la cura del cancro attraverso la ricerca**. AIRC negli anni è diventata una fondazione Nazionale: nel 2023 conta 17 Comitati Regionali, oltre 4.500.000 donatori e oltre 20.000 volontari. È la principale *charity* che sostiene la ricerca oncologica in Italia, seconda solo a Cancer Research UK (CRUK) in Europa. Dall'aprile 2021, con la fusione per incorporazione di FIRC (Fondazione Italiana per la Ricerca sul Cancro)-AIRC e AIRC, IFOM (Istituto FIRC di Oncologia Molecolare) è diventato l'Istituto di Oncologia Molecolare di AIRC, mantenendo una sua presidenza, direzione scientifica e consiglio d'amministrazione.

Come AIRC persegue la propria missione

AIRC promuove e sostiene la migliore ricerca sul cancro in Italia pianificando e organizzando **bandi pubblici competitivi, soggetti a peer review internazionale** per finanziare: *a)* studi dei meccanismi di sviluppo e crescita delle cellule neoplastiche; *b)* studi di nuovi approcci diagnostico-terapeutici da tradurre in clinica; *c)* la formazione di giovani ricercatori. Dal 2008 al 2023 AIRC ha erogato 1.287 borse di studio e 3.132 grant, investendo nella ricerca scientifica oltre 1 miliardo e 300 milioni euro. Nel 2023, i fondi erogati da AIRC supportano la ricerca in oncologia di circa 6.000 ricercatrici e ricercatori distribuiti in oltre 500 laboratori e dipartimenti clinici dislocati in un centinaio di istituzioni italiane.

Nell'ambito della divulgazione scientifica, AIRC comunica i risultati della ricerca al grande pubblico in modo equilibrato mettendo in luce i vantaggi ottenuti, ma anche sottolineando i limiti delle conoscenze attuali e sensibilizza la popolazione sull'importanza della prevenzione e della diagnosi precoce.

AIRC: cronologia storica e attuale road map

AIRC innova continuamente le proprie modalità di finanziamento della ricerca per identificare gli schemi più adeguati ai tempi e alle esigenze che cambiano (Fig. 1). L'at-

tuale *road map* affronta sfide quali l'internazionalizzazione, il ricambio generazionale dei ricercatori, le disparità territoriali nella ricerca e le migliori modalità di traduzione clinica dei risultati della ricerca di laboratorio. Un ruolo particolare ha il supporto alla formazione e crescita dei giovani oncologi, tema a cui AIRC è da sempre sensibile.

I bandi AIRC

AIRC offre **ogni anno** un ampio ventaglio di bandi per borse di studio e grant indirizzati a ricercatori junior e senior (Fig. 2).

Le borse di studio per l'Italia e per l'estero sono indirizzate a: *i*) laureati che non hanno ancora ottenuto il dottorato di ricerca (*pre-doc*), *ii*) ricercatori *post-doc*, *iii*) medici indirizzati ad una carriera di *physician scientist*. Borse *short-term* permettono brevi frequenze in laboratori diversi dal proprio in Italia o all'estero per apprendere nuove tecnologie.



FIGURA 1. Cronologia storica dei bandi AIRC

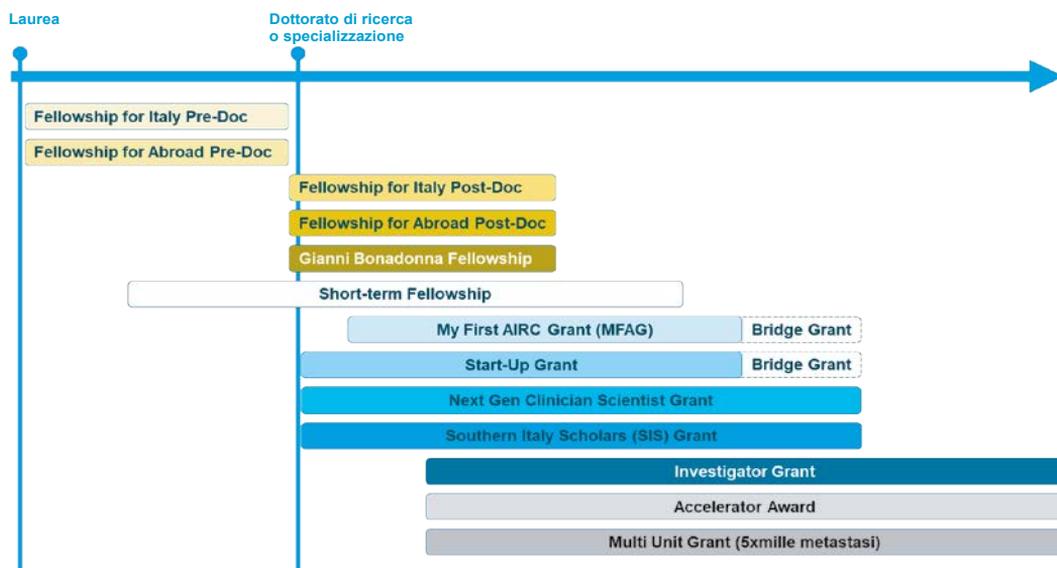


FIGURA 2. Panoramica dei bandi AIRC per borse di studio e grants nel 2023

I bandi per grant **individuali** sono bottom up e consentono la progressiva indipendenza dei ricercatori *junior* e il consolidamento delle attività dei ricercatori *senior* (Fig. 3).

I bandi **Multi Unità**, sono bandi speciali top down, pubblicati per rispondere a domande chiave che possano avere ricadute importanti per i pazienti, quale la malattia metastatica, tema dell'ultimo bando, emesso nel 2019. Il bando **Accelerator Award**, rientra nell'ambito di una collaborazione internazionale con Cancer Research UK (CRUK) e Fundación Científica – Asociación Española Contra el Cáncer FC-AECC).

Nel 2022 il numero di domande pervenute per borse di studio e grant individuali è stato superiore a 1.200.

AIRC e il *peer review system*

Tutte le domande ricevute in risposta a bandi AIRC sono valutate con il metodo internazionale di **peer review** che consente di stilare graduatorie basate sul merito scientifico in modo oggettivo, trasparente e in assenza di conflitti di interesse. AIRC si avvale di un Comitato Tecnico Scientifico (CTS) costituito dai migliori ricercatori italiani in oncologia e discipline scientifiche correlate con un mandato a termine e un sistema di rotazione. Si avvale inoltre di un panel di oltre 600 revisori internazionali, attivi in diversi Paesi, soprattutto in USA, UK e Nord Europa, con competenze spe-

		Durata	Importo	Opportunità per:
My First AIRC Grant (MFAG)		5 anni	100.000 €/aa	Ricercatori <i>junior</i> che non hanno mai ottenuto un <i>grant</i> AIRC e che intendano stabilire un curriculum di ricerca indipendente
Start-Up Grant		5 anni	200.000 €/aa	Ricercatori <i>junior</i> che, dopo un'esperienza di ricerca all'estero, vogliono avviare il proprio laboratorio di ricerca indipendente in Italia
Bridge Grant		1 anno	100.000 €	Titolari di <i>grant</i> MFAG o Start-Up che intendano beneficiare di un anno aggiuntivo di sostegno per finalizzare il proprio progetto e prepararsi a partecipare a bandi per ricercatori <i>senior</i>
Southern Italy Scholars (SIS) Grant		5 anni	200.000 €/aa	Ricercatori <i>junior</i> che intendano sviluppare la propria carriera di ricercatori indipendenti in campo oncologico in una regione dell'Italia meridionale o insulare
Next Gen Clinician Scientist Grant		5 anni	~300.000 €/aa	Medici ricercatori <i>junior</i> che intendano guidare un progetto di ricerca clinica con l'obiettivo finale di ottimizzare la pratica clinica in campo oncologico
Investigator Grant (IG)		5 anni	senza limiti	Ricercatori <i>senior</i> che siano attivi nel campo della ricerca oncologica

FIGURA 3. Il portfolio dei grant AIRC per ricercatori *junior* e *senior*

cifiche nei diversi aspetti dell'oncologia. AIRC esegue nel tempo regolari controlli sia scientifici che amministrativi sull'attività dei ricercatori finanziati.

I dati dell'*International Cancer Research Partnership* (ICRP), consorzio a cui AIRC è affiliata dal 2020, documentano con precisione i finanziamenti AIRC (Fig. 4).

Risultati di rilevanza clinica ottenuti grazie ai finanziamenti AIRC

L'aver affrontato il problema cancro attraverso la ricerca ha portato a importanti successi in una ampia gamma di tumori: del sangue, solidi, pediatrici, tumori rari. La ricerca viene valutata in termini di pubblicazioni scientifiche validate a livello internazionale (Fig. 5), pubblicazioni che sono alla base di ricadute (*outcome*) vantaggiose per l'intera comunità. Possiamo considerare: **1.** traguardi scientifici particolarmente significativi che aprono la strada a **2.** idee innovative capaci di cambiare l'approccio a determinati tipi di tumore (*practice changing*), **3.** linee guida per la diagnosi e la terapia di diversi tipi di tumore, **4.** nuove classificazioni delle malattie neoplastiche.

1. Traguardi scientifici particolarmente significativi

Vengono di seguito elencati alcuni esempi di traguardi di valore internazionale raggiunti negli ultimi anni con il contributo di AIRC, rappresentativi, ma non esaustivi dei successi ottenuti:

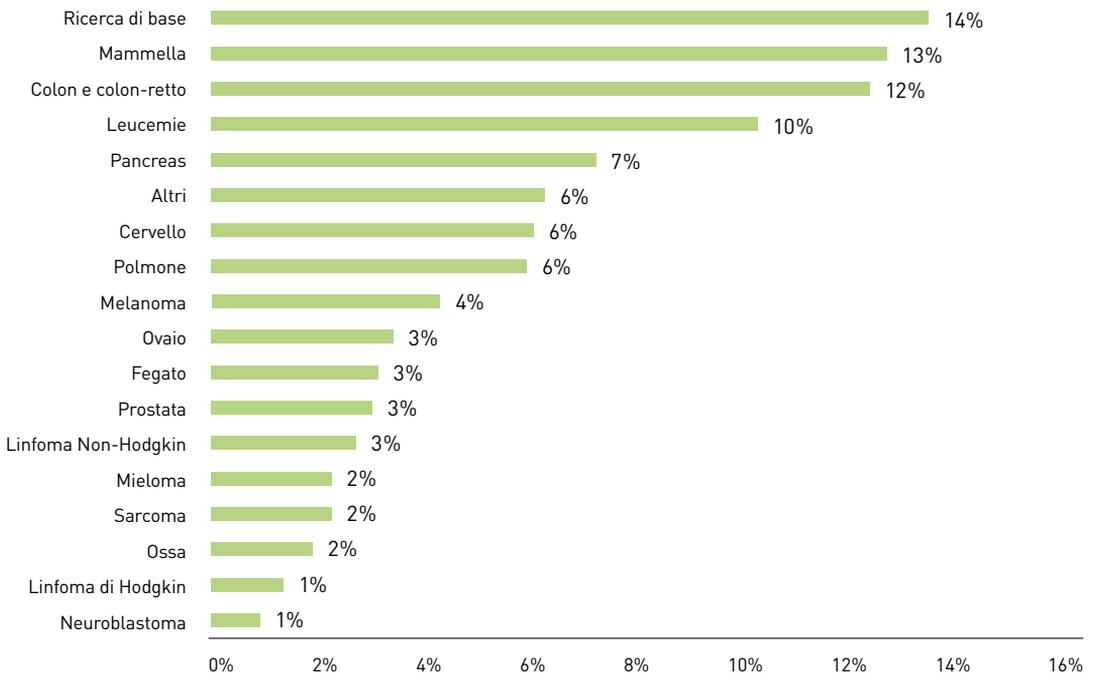


FIGURA 4. Progetti AIRC attivi nel 2023. I numeri indicano le percentuali di budget allocati ai diversi tumori

(Dati International Cancer Research Partnership ICRP)

- a. L'osservazione che, silenziando l'oncogene MET, si ottiene una regressione nei tumori sperimentali e loro metastasi (*Corso S et al Oncogene. 2008;27(5):684-93*).
- b. La scoperta di un meccanismo che permette alle cellule leucemiche di sfuggire al controllo del sistema immunitario e recidivare dopo trapianto di midollo osseo (*Vago L, et al, N Engl J Med. 2009 Jul 30;361(5):478-88*).
- c. L'efficacia anti-tumorale e anti-infiammatoria del farmaco trabectedina nei sarcomi in fase avanzata (*Grosso F, et al. Lancet Oncol. 2007;8(7):595-602* e *Germano G, et al Cancer Res. 2010 15;70(6):2235-44*).
- d. La nozione che i processi di riparo del DNA aumentano l'esposizione di neoantigeni da parte delle cellule tumorali e favoriscono l'immunoterapia (*Germano G et al, Nature. 2017, 552(7683):116-120*).
- e. L'aumentata capacità di mutazione delle cellule tumorali come meccanismo per sfuggire alle terapie anti-neoplastiche (*Russo M, et al. Science. 2019;366(6472):1473-1480*).
- f. L'identificazione delle modalità di prevenzione della menopausa precoce nelle giovani donne con tumore mammario per favorire future gravidanze (*Del Mastro L, et al Ann Oncol. 2006 Jan;17(1):74-8* e *Del Mastro L, et al. JAMA. 2011 20;306(3):269-76* e *Lambertini M, et al. J Natl Cancer Inst. 2022 8;114(3):400-408*).
- g. Il cambio di paradigma nella leucemia acuta promielocitica in cui la terapia con acido retinoico e triossido di arsenico induce la differenziazione delle cellule leucemiche immature (*Lo-Coco F et al N Engl J Med. 2013;369(2):111-21*).

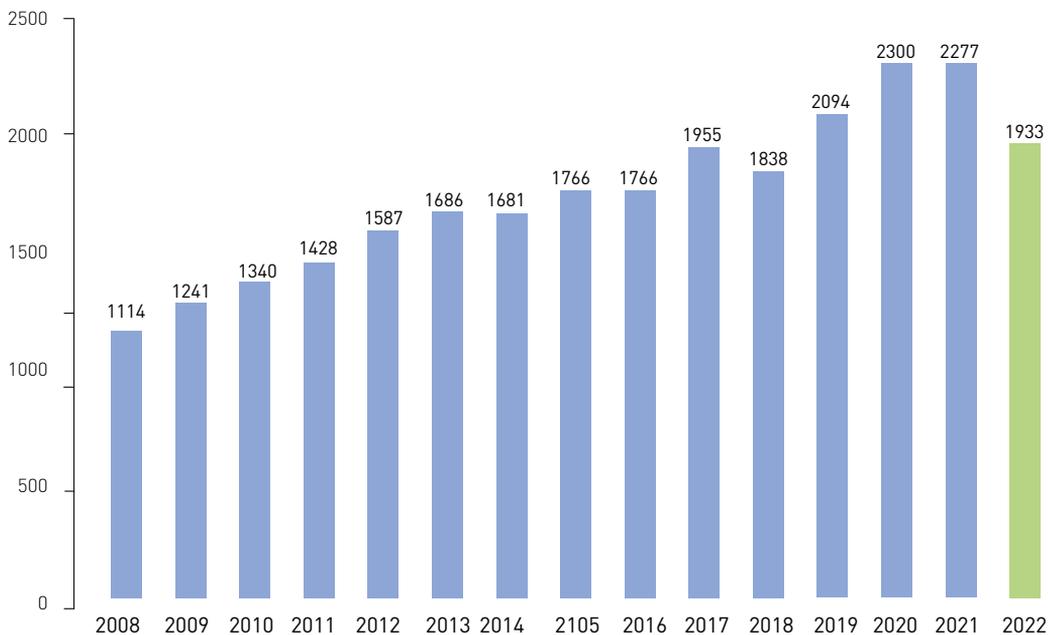


FIGURA 5. Produttività scientifica. Pubblicazioni scientifiche con ringraziamento ad AIRC

- h. Una terapia innovativa *chemo-free* nella tricoleucemia basata su un farmaco a bersaglio molecolare ed un anticorpo monoclonale (Tiacci E, et al *N Engl J Med.* 2021 13;384(19):1810-1823.)
- i. Una terapia innovativa *chemo-free* nella leucemia linfoblastica acuta Philadelphia positiva con un farmaco a bersaglio molecolare e un anticorpo monoclonale che indirizza i T linfociti contro i B linfociti neoplastici (Foà R, et al *N Engl J Med.* 2020;383(17):1613-1623.
- j. Il ruolo del microbioma nel superamento della barriera vascolare e nello sviluppo delle metastasi epatiche del tumore colon-retto (Bertocchi A, et al *Cancer Cell.* 2021;39(5):708-724)
- k. Un approccio innovativo di prevenzione con tomografia e analisi dei microRNA, predittivo del rischio di tumore polmonare (Pastorino U, et al *Ann Oncol.* 2022;33(4):395-405)
- l. L'utilizzo di cellule CART per il trattamento del neuroblastoma, uno studio che apre la strada all'impiego delle cellule CAR-T nei tumori solidi (Del Bufalo F, et al. *N Engl J Med.* 2023;388(14):1284-1295)
- m. L'immunoterapia cellulare con cellule CAR nelle leucemie acute mieloidi pediatriche (Biondi M, et al. *Blood.* 2023;141(21):2587-2598)

2. Innovazioni di significato diagnostico e terapeutico

Molte delle innovazioni ottenute in campo sia diagnostico che terapeutico in discipline quali l'immunologia, l'oncoematologia ed il vasto campo dei tumori solidi, sono il punto di arrivo di numerosi lavori originali pubblicati dagli stessi autori negli anni precedenti, spesso nell'ambito di collaborazioni internazionali, riassunti e commentati in reviews. Ne sono esempi:

- a. Lo sviluppo di farmaci che, inibendo l'attività enzimatica della tirosin-chinasi c-Met, hanno trovato impiego terapeutico in diversi tipi di tumore (Comoglio PM et al. *Nat Rev Drug Discov.* 2008;7(6):504-16)
- b. Come l'analisi genomica della risposta al blocco dell'EGFR nei tumori colon-retto delinea nuove possibilità di intervento terapeutico personalizzato (Bertotti A et al *Nature.* 2015 Oct 8;526(7572):263-7)
- c. L'identificazione di diversi sottotipi di cancro del pancreas attraverso l'analisi genomica come prerequisito per approcci terapeutici differenziati (Bailey P et al, *Nature* 2016, 531(7592):47-52) e Scarpa A. et al. *Nature* 2017,543 (7643):65-71)
- d. Il ruolo della biopsia liquida che, scoprendo lesioni invisibili all'imaging, rende più mirati trattamento e follow-up dei pazienti oncologici (Siravegna G, et al. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017 Sep;14(9):531-548)
- e. L'effetto dell'arsenico per via orale nel trattamento della leucemia acuta promielocitica (Zhu HH et al, *Blood* 2019, 134(7):597-605)
- f. L'importanza del gene RET nei tumori tiroidei e le implicazioni terapeutiche (Salvatore D et al, *Nature Rev Endocrinology* 2021,17, 296-306)
- g. L'immunoterapia con *checkpoint inhibitors* nell'ambito di studi clinici multicen-

- trici nazionali e internazionali (*Maio M, et al Eur J Cancer. 2021 Jul;152:155-164*).
- h. Dal laboratorio ai trials clinici: lo sviluppo dell'oncologia di precisione nei tumori del colon-retto (*Di Nicolantonio F et al. Nat Rev Clin Oncol. 2021;18(8):506-525*)
- i. Una novità in immunoterapia: il ruolo dei macrofagi come target della terapia anti-neoplastica (*Mantovani A. et al, Nat Rev Drug Discov. 2022;21(11):799-820*)
- j. L'impiego terapeutico degli inibitori dell'oncogene BRAF mutato nella tricoleucemia (*Falini B et al Blood 2022, 139(15):2294-2305*)
- k. Le nuove impostazioni diagnostiche e terapeutiche nella leucemia linfoblastica acuta Philadelphia positiva basate sulla comprensione dei meccanismi molecolari (*Foà R, Chiaretti S. N Engl J Med. 2022;386(25):2399-2411*).
- l. Il ruolo del microambiente e dell'infiammazione nelle neoplasie ematologiche e nei tumori solidi (*Burger JA et al. Blood. 2009;114(16):3367-75; Zanconato F, et al. Nat Rev Cancer. 2019 Aug;19(8):454-464; Mantovani A e Garlanda C.N. N Engl J Med 2023, 388(5):439-452; Mantovani A et al. Nat Rev Drug Discov. 2022;21(11):799-820; Moretta L e Vacca P, Semin Immunol 2023 67*).
- m. Il ruolo del microbiota intratumorale nell'evoluzione del processo neoplastico (*Ferrari V, Rescigno M. Trends Cancer. 2023 Jun;9(6):472-479*)
- n. Il ruolo chiave nel processo metastatico della *plasticità cellulare*, la capacità delle cellule tumorali di adattarsi ai diversi microambienti (*Piccolo S, et al. Nat Cancer. 2023 Jan;4(1):9-26*)

3 e 4. Linee guida e Classificazioni Internazionali

Grazie ai risultati ottenuti nell'ambito dei progetti sostenuti da AIRC, numerosi ricercatori italiani sono stati invitati a partecipare alla stesura di linee guida internazionali per la diagnosi e terapia di specifici tumori e di revisione delle classificazioni internazionali di malattie neoplastiche. Ne sono esempi:

- a. linee guida per la diagnosi e la terapia della leucemia linfatica cronica (CLL) (*Hallek M et al, Blood 2008, 111(12):5446-56 e Hallek M et al, Blood 2018, 131(25):2745-2760*);
- b. linee guida su come meglio trattare la leucemia acuta promielocitica (*Sanz MA et al, Blood 2019,133(15):1630-1643*);
- c. linee guida su come preservare la fertilità e gestire le gravidanze post-terapia nelle donne trattate per una neoplasia (*Lambertini M et al, Ann. Oncol 2020, 31,12:1664-1678*)
- d. linee guida della *European Leukemia Net* per la gestione ottimale della Policitemia Rubra Vera (*Marchetti M, et al Lancet Haematol. 2022, 9(4):e301-e311*.)
- e. linee guida per la gestione del paziente con tumore del colon retto ad esordio precoce (*Cavestro GM et al, Clin Gastroenterol Hepatol. 2023 Mar;21(3):581-603*)
- f. classificazione internazionale delle neoplasie linfoidi (*Campo E et al, Blood 2022, 140(11):1229-1253*) e mieloidi (*Arber DA et al, Blood 2022, 140(11):1200-1228*) quale prerequisito per un miglior inquadramento dei pazienti ed una terapia di precisione.

Conclusioni e prospettive future

Trovare la cura del cancro attraverso la ricerca, approfondendo la conoscenza dei meccanismi molecolari del cancro per trasferire i risultati a beneficio dei pazienti: questo il significato clinico e sociale della pluridecennale missione di AIRC. Nell'espletamento della sua missione AIRC ha contribuito a migliorare il trattamento e la prognosi di diversi tumori ed ha anche accresciuto la competitività internazionale della ricerca oncologica italiana premiando il merito e l'eccellenza, garantendo tempi certi e continuità dei finanziamenti, e promuovendo collaborazioni interdisciplinari. I risultati ottenuti negli anni recenti sono il frutto di ricerche iniziate anche decenni or sono e favorite dalla imponente evoluzione tecnologica. Ciò indica la necessità di offrire maggiori risorse ai ricercatori meritevoli. Maggiori risorse comportano maggiori probabilità di successo e quindi di impatto sui pazienti, significano anche maggiori possibilità di investimento sui giovani e quindi sul futuro.

1.5 I fattori di rischio comportamentali in Italia: i dati dai sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento

Maria Masocco*, Valentina Minardi*, Benedetta Contoli*, Federica Asta*, Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento

* CNaPPS (Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e la Promozione della Salute), Istituto Superiore di Sanità

In questo capitolo vengono riportati i dati su abitudine tabagica, sedentarietà, eccesso ponderale e consumo di frutta e verdura, quali fattori di rischio comportamentali connessi all'insorgenza dei tumori, raccolti dai sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento. I dati sul consumo di alcol verranno presentati più avanti nella parte 5 del volume, per omogeneità dei temi trattati in quella sezione.

Tutti i dati verranno presentati nella loro evoluzione temporale, per caratteristiche socio-economiche, e nel loro dettaglio regionale.

Nota metodologica

PASSI e PASSI d'Argento si caratterizzano entrambi come sistemi di sorveglianza in Sanità Pubblica sul modello della Behavioural Risk Factor Surveillance (adottato in molti Paesi, dagli Stati Uniti all'Australia) e raccolgono in continuo, attraverso indagini campionarie, informazioni sulla popolazione generale residente in Italia.

PASSI, a regime dal 2008, è dedicato alla popolazione adulta di 18-69 anni e raccoglie informazioni su salute e fattori di rischio comportamentali connessi all'insorgenza o alle complicanze delle malattie croniche non trasmissibili e sul grado di conoscenza e adesione dei cittadini ai programmi di intervento che il Paese sta realizzando per la loro prevenzione (come gli screening oncologici o le vaccinazioni). PASSI d'Argento, dedicato alla popolazione anziana di 65 anni ed oltre, completa il quadro offerto dalla sorveglianza PASSI su salute e stili di vita e si arricchisce di informazioni su alcune condizioni peculiari di questo gruppo di popolazione volte a descrivere la qualità di vita e i bisogni di cura e assistenza delle persone anziane. Con uno sguardo nuovo al fenomeno dell'invecchiamento, "misura" anche il contributo degli anziani alla società e la loro partecipazione alla vita sociale. Sperimentato per la prima volta nel 2009, realizzato nel 2012 come indagine trasversale, PASSI d'Argento è stato avviato come indagine in continuo dal 2016.

PASSI e PASSI d'Argento sono coordinati dall'Istituto Superiore di Sanità (DPCM del 3 marzo 2017 Registri e sorveglianze – GU Serie Generale n. 109 del 12-05-2017), i dati sono raccolti da operatori socio-sanitari delle ASL, opportunamente formati, attraverso interviste telefoniche (o anche vis a vis in PASSI d'Argento) condotte con questionario standardizzato, a campioni rappresentativi per genere ed età della popolazione iscritta alle liste sanitarie di ciascuna ASL. Entrambi quindi si caratterizzano come strumenti interni al Sistema Sanitario Nazionale: le ASL raccolgono i dati dai loro assistiti e ne utilizzano i risultati per l'azione locale, le Regioni coordinano le attività di rilevazione nelle ASL e monitorano gli indicatori per la prevenzione; l'Istituto Superiore di Sanità, con funzioni di indirizzo, sviluppo, formazione e ricerca coordina la raccolta e garantisce il supporto tecnico-scientifico e il rigore metodologico nella realizzazione dell'indagine e nell'analisi dei risultati.

La flessibilità di questi sistemi consente di integrare il questionario per la raccolta standard con nuovi moduli di interesse regionale e/o nazionale legati a nuovi bisogni conoscitivi anche in situazioni di emergenza.

In PASSI ogni anno vengono raccolte oltre 30mila interviste fra i 18-69enni (497mila interviste sono state complessivamente realizzate fra il 2008 e il 2022). Il numero complessivo di ASL partecipanti supera ogni anno il 90% delle aziende sul territorio italiano, con un tasso di risposta da parte dei cittadini selezionati nel campione sempre intorno all'85%. Analoghe le performance in termini di ASL partecipanti e tassi di risposta ottenute in PASSI d'Argento che ogni anno colleziona circa 17mila interviste di ultra65enni.

La pandemia di Covid-19 ha avuto un impatto significativo sulle performance di entrambe le sorveglianze, soprattutto nel primo periodo, quando si è ridotto il numero delle ASL partecipanti e il numero delle interviste realizzate, poiché le ASL si sono viste costrette a destinare la gran parte delle proprie risorse alla gestione dell'emergenza sanitaria. Tuttavia, superata la fase emergenziale, le performance stanno tornando ai livelli pre-pandemia e nel biennio 2021-2022 sono state realizzate complessivamente 50.851 interviste di 18-69enni in PASSI e 25.310 di ultra65enni in PASSI d'Argento. Tutte le regioni, superata la fase emergenziale sono tornate a partecipare ad entrambi i sistemi, fanno tuttavia eccezione la regione Piemonte che ha sospeso la raccolta PASSI d'Argento per l'intero periodo pandemico 2020-2022 e la regione Lombardia che dal 2017 non partecipa né al PASSI, né al PASSI d'Argento.

PASSI e PASSI d'Argento sono distinti ma accomunati dallo stesso disegno di studio e procedure di raccolta dati; le domande sui fattori di rischio comportamentali sono spesso sovrapponibili e gli indicatori confrontabili, con alcune piccole differenze.

Per la definizione degli indicatori utilizzati si rimanda alle definizioni operative nel testo, mentre per ulteriori approfondimenti sui sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento si rinvia alle note bibliografiche e sitografia dedicata¹⁻⁶.

Abitudine tabagica

L'impatto del fumo sulla salute

Il fumo di tabacco è responsabile di molte malattie gravi, come tumori, malattie cerebro-cardiovascolari (ictus, infarto) e malattie respiratorie (enfisema, asma e broncopneumopatia cronica ostruttiva).

L'istituto americano Institute for Health Metrics and Evaluation, nell'ambito del Global Burden of Disease Study, ha calcolato che, nel 2019 in tutto il mondo, il consumo di tabacco sia stato responsabile del 15% dei decessi totali (pari a 8,7 milioni di morti, di cui 1,3 imputabili al fumo passivo) e di 36 milioni di anni vissuti con disabilità. In Italia si stima, analogamente, che nel 2019 il 14,9% di tutti i decessi sia attribuibile al consumo di tabacco (pari a 96mila morti, di cui più di 8mila riferibili a fumo passivo) e che sia responsabile di 558mila anni vissuti con disabilità.

Il fumo di tabacco è riconosciuto essere fortemente associato ai tumori del polmone, del cavo orale e gola, esofago, pancreas, colon, vescica, prostata, rene, seno, ovaie e di alcuni tipi di leucemie e a malattie cardio-cerebrovascolari.

Il fumo è dunque causa di morte prematura a causa delle malattie fumo-correlate,

ma resta un fattore di rischio cruciale anche dopo i 60 anni e i benefici nello smettere di fumare anche in età avanzata sono provati; per questa ragione promuovere il contrasto al fumo fra i giovani e la cessazione del fumo a qualunque età, anche dopo i 60 anni, potrebbe avere un grande impatto in termini di salute pubblica.

Gli indicatori PASSI e PASSI d'Argento sull'abitudine tabagica

Le domande poste sull'abitudine tabagica sono sovrapponibili in PASSI e PASSI d'Argento e i dati che se ne possono trarre sono confrontabili, con una sola eccezione: in PASSI (18-69enni) è considerato ex-fumatore chi ha smesso di fumare da oltre 6 mesi, in PASSI d'Argento (ultra 65enni) invece chi ha smesso da oltre 12 mesi.

La maggior parte dei fumatori ha necessità di fumare tutti i giorni, a causa della dipendenza dalla nicotina, caratterizzata dalla ricerca compulsiva della sostanza e dall'abuso. La maggior parte di essi è consapevole dei danni del fumo e desidera smettere, ma i tassi di cessazione sono in genere bassi e il rischio di ricadere nell'abitudine tabagica è più alto nei primi mesi dopo la cessazione, per cui l'Organizzazione Mondiale della Sanità suggerisce di classificare come ex-fumatore solo chi ha mantenuto l'astensione per almeno 6 mesi.

Fra gli ultra 65enni si ritiene ex-fumatore chi ha smesso di fumare per almeno 12 mesi, secondo un approccio più conservativo perché smettere di fumare dopo tanti anni è certamente più difficile.

Gli indicatori PASSI

- **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.
- **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.
- **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.

Gli indicatori PASSI d'Argento

- **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.
- **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 1 anno.
- **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 1 anno.

Definizioni operative degli indicatori su abitudine tabagica

I dati sul fumo: l'evoluzione temporale e le caratteristiche socio-demografiche

Nel biennio 2021-2022 in Italia il 24% dei 18-69enni fuma e il 17% è un ex-fumatore. Fra i fumatori uno su 4 (22%) consuma più di un pacchetto di sigarette al giorno.

L'abitudine tabagica è più frequente fra gli uomini rispetto alle donne, fra i più giovani, fra i residenti nel Centro-Sud ed è anche fortemente associata allo svantaggio sociale, essendo più frequente fra le persone con molte difficoltà economiche o meno istruite.

Negli ultimi anni la percentuale di fumatori si è comunque ridotta, lentamente ma significativamente, seguendo il trend in discesa che si osserva da almeno trenta anni. Fra il 2008 e il 2022 la quota di fumatori scende complessivamente di 5 punti percentuali, dal 30% al 25%. La riduzione si osserva ovunque nel Paese, sia fra gli uomini che fra le donne e in ogni classe di età o gruppo sociale, tuttavia non ha coinvolto in egual misura i diversi gruppi della popolazione.

La prevalenza di fumatori infatti si riduce decisamente fra i più giovani, 18-34enni (dal 36% al 29%) che restano comunque i gruppi di età con prevalenze di fumo più elevate, mentre fra le generazioni più mature la riduzione è meno importante (dal 24% al 21% fra i 50-69enni); si è ridotta più velocemente nelle regioni centro-meridionali, tanto da ridurre notevolmente il gradiente geografico da sempre osservato (nel Centro scende dal 32% al 25%, nel Meridione dal 30% al 25% e nel Nord del Paese dal 28% al 24%). Le differenze di genere restano rilevanti, la prevalenza di fumo fra gli uomini è sempre più alta di circa 10 punti percentuali, ma attenzione va posta al fumo fra le donne, fra le quali scende più lentamente (in particolare fra le donne nelle classi di età centrali residenti nel Meridione)⁷.

Le differenze sociali nel fumo, che vedono più esposte le persone con minori risorse economiche (o basso livello di istruzione), si mantengono nel tempo ampie e significative a fronte di una riduzione che coinvolge di più le persone con meno difficoltà economiche: nel 2022 la prevalenza di fumo fra persone che dichiarano di avere molte difficoltà ad arrivare alla fine del mese con le risorse economiche di cui dispongono (proprie o familiari) è pari al 37% e analoga a quanto si osservava nel 2008 mentre fra chi non ha alcuna difficoltà economica la quota di fumatori è scesa dal 27% al 22% fra il 2008 e il 2022. Nel tempo dunque restano significative le differenze per età, genere e determinanti sociali, che addirittura si ampliano (Fig. 6).

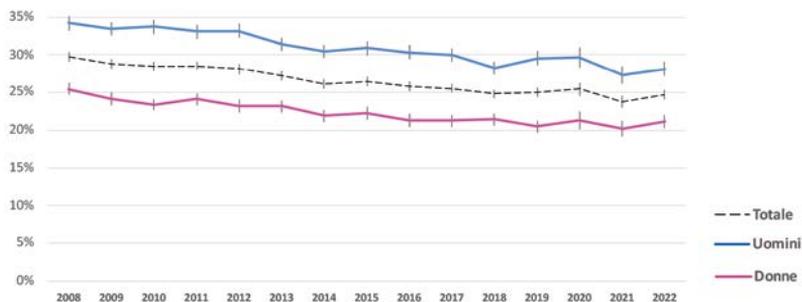
Con l'avanzare dell'età diventa più difficile intercettare chi mantiene questa abitudine, o perché via via si cumula il numero di persone che smette di fumare o perché gli effetti infausti dell'esposizione al fumo di sigaretta vanno manifestandosi: fra gli ultra65enni nel biennio 2021-2022 l'11% è fumatore (ma il dato scende a meno del 3% dopo i 75 anni) e il 27% ex-fumatore; tuttavia fra i fumatori ultra 65enni il consumo medio giornaliero resta alto (12 sigarette) (dati PASSI d'Argento 2021-2022).

I dati sul fumo: le differenze regionali

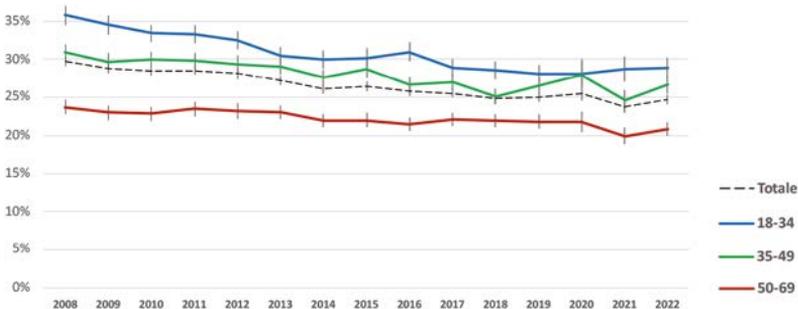
La variabilità regionale nel fumo mostra in testa alla classifica delle regioni con le più alte quote di fumatori alcune regioni del Centro-Sud, come Umbria e Campania.

Nella Tabella 3 vengono indicate le prevalenze (grezze e standardizzate per età) medie annue del biennio 2021-2022 di fumatori e di ex-fumatori per regione di residenza, mentre nella Figura 7 sono rappresentate le prevalenze standardizzate per età di fumatori e si propone un confronto diretto fra regioni e di ciascuna regione rispetto al dato medio nazionale.

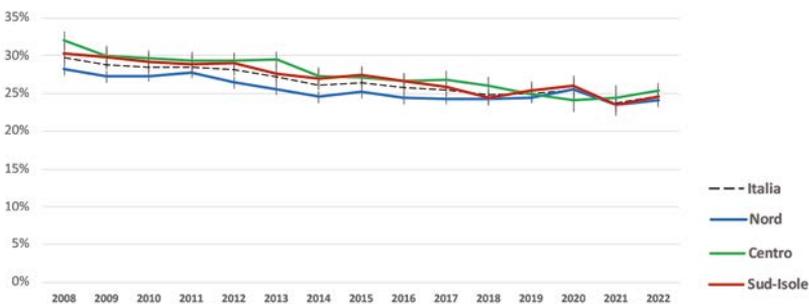
A Fumo per genere



B Fumo per classe di età



C Fumo per area di residenza



D Fumo per difficoltà economiche

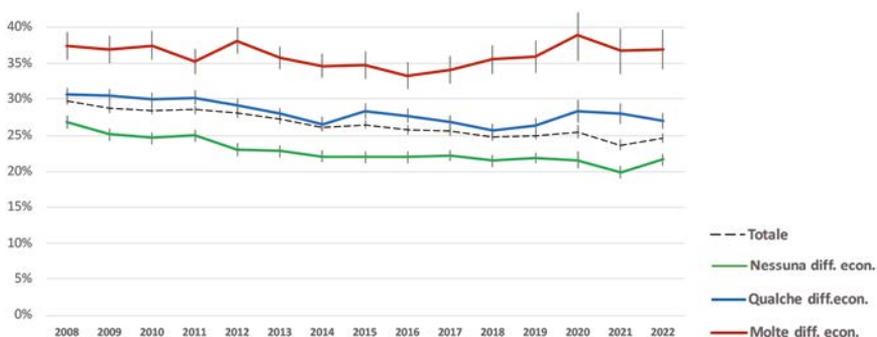


FIGURA 6. Fumo fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classe di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2008-2022.

	Prevalenze Grezze						Prevalenze standardizzate per età					
	Fumatori			Ex- fumatori			Fumatori			Ex- fumatori		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	25,6	24,3	26,9	20,6	19,4	21,9	25,6	24,3	26,9	20,4	19,3	21,6
Valle d'Aosta	21,9	18,8	25,3	17,6	14,9	20,8	22,8	19,6	26,3	17,5	14,7	20,7
Lombardia												
P.A.Bolzano	21,3	18,1	24,8	21,4	18,5	24,7	21,4	18,4	24,7	22,3	19,3	25,6
P.A.Trento	21,2	18,6	23,9	22,0	19,4	24,9	20,8	18,4	23,4	21,7	19,2	24,4
Veneto	22,7	20,5	25,1	21,9	19,9	24,2	22,6	20,4	24,9	21,6	19,6	23,7
Friuli Venezia Giulia	22,2	21,0	23,5	23,6	22,4	24,9	22,4	21,2	23,7	23,3	22,1	24,6
Liguria	25,5	22,9	28,3	20,0	17,6	22,6	25,4	23,1	27,9	19,7	17,5	22,1
Emilia Romagna	24,1	22,8	25,6	23,2	21,9	24,6	24,1	22,7	25,5	23,1	21,7	24,4
Toscana	23,8	22,2	25,3	18,0	16,7	19,5	23,9	22,4	25,4	18,1	16,8	19,5
Umbria	27,6	25,2	30,1	18,4	16,4	20,7	27,9	25,5	30,3	18,2	16,1	20,4
Marche	19,8	17,1	22,8	17,2	14,9	19,8	19,8	17,6	22,2	17,2	15,2	19,3
Lazio	26,3	25,1	27,6	17,5	16,4	18,6	26,3	25,1	27,6	17,4	16,3	18,5
Abruzzo	25,3	23,5	27,2	16,4	14,9	18,0	25,7	23,9	27,6	16,1	14,6	17,7
Molise	25,9	22,8	29,3	15,0	12,3	18,0	23,6	20,6	26,9	15,4	12,6	18,7
Campania	27,8	26,4	29,3	9,2	8,3	10,1	27,6	26,2	29,1	9,4	8,5	10,4
Puglia	21,8	20,6	23,0	9,2	8,4	10,1	21,5	20,3	22,8	9,5	8,6	10,4
Basilicata	24,2	21,8	26,7	13,4	11,5	15,5	23,9	21,4	26,5	12,6	10,9	14,6
Calabria	19,9	17,9	22,0	9,8	8,4	11,4	19,8	18,0	21,8	9,9	8,5	11,5
Sicilia	22,5	20,5	24,5	13,3	11,5	15,2	21,9	20,1	23,9	13,3	11,6	15,2
Sardegna	25,6	23,0	28,4	24,3	22,1	26,7	25,6	23,3	28,0	24,4	22,2	26,7
Italia	24,2	23,7	24,7	16,7	16,3	17,2	24,1	23,6	24,6	16,7	16,3	17,1

I dati standardizzati consentono un corretto confronto fra regioni con diverse strutture per età delle popolazioni.

TABELLA 3. Abitudine tabagica tra i 18-69enni per regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età e relativi Intervalli di Confidenza al 95%). PASSI 2021-2022.

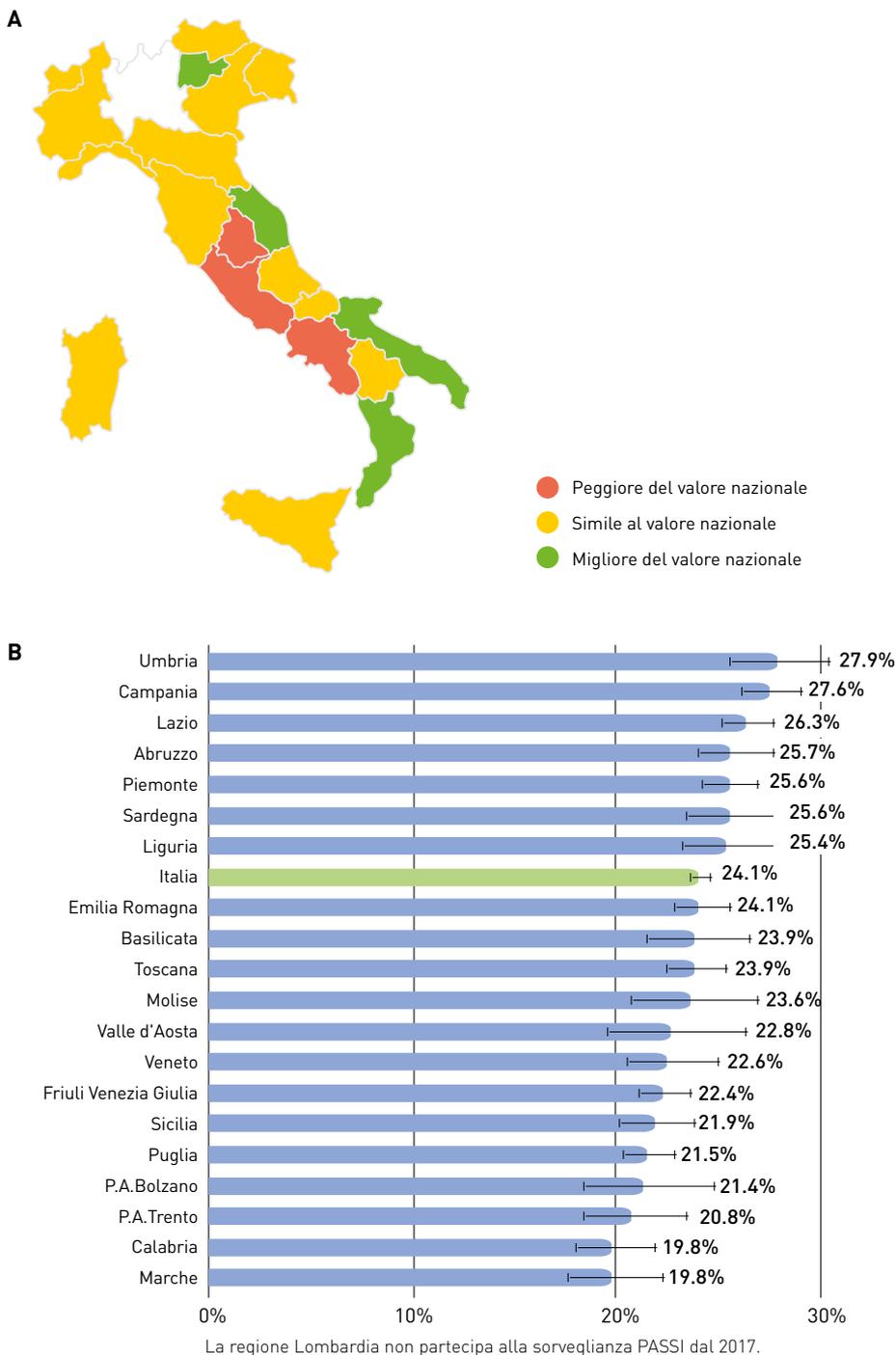


FIGURA 7. Fumatori fra gli adulti 18-69enni per regione di residenza (dati standardizzati per età): confronto rispetto al valore nazionale (A) e prevalenze regionali (B). PASSI 2021-2022.

Attività fisica

L'impatto dell'attività fisica sulla salute

È ampiamente riconosciuto in letteratura come l'attività fisica rappresenti uno degli strumenti più importanti per la prevenzione delle malattie croniche non trasmissibili e sia in grado di sostenere e rafforzare il benessere psico-fisico e di migliorare la qualità della vita delle persone, a tutte le età.

Numerosi studi dimostrano che l'attività fisica è in grado di ridurre i rischi legati all'insorgenza e alla progressione di malattie come il diabete mellito di tipo 2, le malattie cardiovascolari, l'ictus, ma è anche associata ad una riduzione del rischio oncologico complessivo. L'attività fisica rappresenta un fattore protettivo per il tumore del colon-retto e della mammella, fra le donne in menopausa, ma importanti studi hanno dimostrato che è protettiva anche per diverse altre forme tumorali a parità di eccesso ponderale e abitudine tabagica (come l'adenocarcinoma dell'esofago, il tumore del fegato, del polmone, del rene, dello stomaco a livello del cardias, dell'endometrio, della leucemia mieloide, del mieloma, dei tumori della zona testa-collo e della vescica).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) raccomandava fino al 2020 ad adulti e ultra 65enni di praticare almeno 150 minuti a settimana di attività fisica moderata, o 75 minuti di attività intensa, o combinazioni equivalenti delle due modalità, in sessioni di almeno 10 minuti per ottenere benefici cardio-respiratori. Oggi le più recenti raccomandazioni non considerano il limite minimo dei 10 minuti consecutivi e il movimento fisico è considerato utile per la salute anche se praticato per brevi sessioni, con l'obiettivo di contrastare la completa sedentarietà. In questa sessione gli indicatori su attività fisica fanno riferimento alle raccomandazioni OMS, attualmente in vigore⁸.

Gli indicatori PASSI e PASSI d'Argento sull'attività fisica

In PASSI, le informazioni sull'intensità e il tempo dedicato all'attività fisica, nel tempo libero (non solo sportiva) e durante l'attività lavorativa, consentono di stimare i livelli complessivi di attività fisica delle persone adulte secondo le attuali raccomandazioni OMS e distinguerle in persone "fisicamente attive" che rispondono alle raccomandazioni OMS, persone "parzialmente attive" che svolgono qualche forma di attività fisica, moderata o intensa, senza raggiungere i livelli settimanali raccomandati dall'OMS e persone completamente "sedentarie". Il riferimento temporale è relativo ai trenta giorni precedenti l'intervista.

In PASSI d'Argento l'attività fisica praticata dagli ultra 65enni, viene valutata attraverso il "Physical Activity Scale for Elderly" (PASE)⁹⁻¹⁰, uno strumento validato a livello internazionale e specifico per la popolazione anziana, che considera tutti i tipi di attività comunemente svolte da persone di questa età, dalle attività di svago e sportive (strutturate e non) alle attività casalinghe (lavori domestici, giardinaggio, cura dell'orto o prendersi cura di altre persone) fino a eventuali attività lavorative non sedentarie. Per ogni intervistato il PASE restituisce un punteggio numerico che tiene conto del tipo di attività svolta nei 7 giorni precedenti l'intervista, della sua intensità e del tempo dedicati. A valori elevati di PASE corrispondono elevati livelli di attività fisica. Il PASE è uno strumento molto specifico che, da una parte permette di "quantificare" l'attività fisica svolta dall'anziano e valutarne i cambiamenti nel tempo (anche quando contenuti) per tipo di attività, ma dall'altra può risultare complesso e di non semplice comparazione.

La possibilità di disporre di informazioni sul tipo di attività svolta, l'intensità e la durata (quest'ultima non disponibile per le sole attività casalinghe, considerate routinarie) permette di ricostruire, a partire dal questionario PASE, anche un indicatore coerente con le attuali raccomandazioni dell'OMS, più facilmente comparabile e intuitivo.

Utilizzando le informazioni del questionario PASE e la stima dei punteggi PASE per le attività domestiche, gli ultra65enni eleggibili (autonomi nella deambulazione e nella capacità di sostenere l'intervista senza l'aiuto di una persona di fiducia) sono classificati secondo i livelli dell'attività fisica raccomandati dall'OMS in persone "fisicamente attive", i cui livelli di attività fisica rispondono alle raccomandazioni OMS (indicate fino al 2020), persone "parzialmente attive", che praticano attività fisica senza raggiungere i livelli raccomandati, e persone completamente "sedentarie".

In queste definizioni entrano in gioco tutte le attività (di svago e sportive, casalinghe e lavorative che richiedono uno sforzo fisico) rilevate nel questionario PASE, con esclusione della sola attività riferita come "passeggiata o uscita per portare a spasso il cane" considerata poco significativa e non riconducibile alle indicazioni date dall'OMS in merito ai livelli raccomandati.

Definizioni operative degli indicatori PASSI e PASSI d'Argento sull'attività fisica

Gli indicatori PASSI

In PASSI, le informazioni sull'intensità e il tempo dedicato all'attività fisica, nel tempo libero (non solo sportiva), nei 30 giorni precedenti l'intervista, e durante l'attività lavorativa, consentono di stimare i livelli complessivi di attività fisica delle persone adulte, secondo le indicazioni dell'OMS (valide al 2020), e classificare le persone in:

- **Persone fisicamente attive**

Praticano settimanalmente almeno 150 minuti di attività fisica moderata o 75 minuti di attività intensa o combinazioni equivalenti delle due modalità (assumendo che i minuti di attività intensa valgano il doppio di quella moderata e le sessioni di attività minori di 10 minuti non siano considerate), oppure coloro che svolgono un lavoro regolare (ovvero continuativo nel tempo) che richiede un notevole sforzo fisico (come il manovale,

il muratore, l'agricoltore), indipendentemente dalla quantità di attività fisica svolta nel tempo libero.

- **Persone parzialmente attive**

Le persone che svolgono qualche attività fisica moderata o intensa nel tempo libero, in sessioni superiori a 10 minuti, ma senza raggiungere i livelli settimanali raccomandati dall'OMS, oppure non fanno alcuna attività fisica nel tempo libero ma svolgono un lavoro regolare (continuativo) che richiede un moderato sforzo fisico (come l'operaio in fabbrica, il cameriere, l'addetto alle pulizie).

- **Persone sedentarie**

Coloro che non praticano attività fisica nel tempo libero e non lavorano o svolgono un lavoro sedentario o uno che pur richiedendo uno sforzo fisico (moderato o pesante) non è regolare e continuativo nel tempo.

Gli indicatori PASSI d'Argento

In PASSI d'Argento l'attività fisica viene valutata attraverso il "Physical Activity Scale for Elderly" (PASE), strumento specifico per la popolazione ultra 65enne le cui informazioni però consentono anche di ricostruire un indicatore coerente con le attuali raccomandazioni dell'OMS, confrontabili con quelle della popolazione adulta.

- **Persone fisicamente attive**

Coloro che, nella settimana precedente l'intervista, hanno raggiunto un ammontare settimanale di almeno 150 minuti di attività fisica moderata o 75 minuti di

attività intensa o una combinazione equivalente delle due modalità, stimata a partire dalle attività di svago o sportive e dalle attività lavorative che richiedono uno sforzo fisico), contemplate nel questionario PASE.

Coloro che hanno raggiunto un punteggio PASE superiore al 75° percentile dei punteggi PASE con le sole attività domestiche, indipendentemente dal tempo dedicato alle altre attività (di svago o sportive e lavorative).

- **Persone parzialmente attive**

Coloro che nella settimana precedente l'intervista hanno fatto attività moderata o vigorosa ma senza

raggiungere complessivamente i livelli raccomandati settimanalmente (150 minuti di attività moderata o 75 minuti di attività intensa o una combinazione equivalente).

Coloro che pur non essendo riusciti a garantire questi livelli di attività fisica hanno raggiunto un punteggio PASE compreso fra il 50° e il 75° percentile dei punteggi PASE con le sole attività domestiche.

• Persone sedentarie

Coloro che non rispondono alle definizioni precedenti, ovvero non hanno fatto alcuna attività fisica e con le sole attività domestiche hanno un punteggio PASE inferiore al 50° percentile.

IL PASE

Il questionario PASE è uno strumento validato e utilizzato a livello internazionale, è semplice e considera le attività comunemente svolte da persone anziane non enfatizzando quelle sportive e ricreative. Il periodo di riferimento è breve e permette di tener conto dei possibili limiti di memoria degli intervistati. L'informazione raccolta

riguarda le attività praticate nei 7 giorni precedenti l'intervista e distinte in:

- attività di svago e attività fisica strutturata
- attività casalinghe/sociali
- attività lavorative.

Il questionario PASE restituisce per ogni intervistato un punteggio numerico che tiene conto del tipo di attività svolta, della sua intensità e del tempo dedicatovi. Nel calcolo del punteggio ogni attività partecipa con un preciso peso specifico che riflette in qualche modo l'intensità dello sforzo fisico necessario per compierla. Il punteggio PASE totale, riferito a ogni individuo, è stimato sommando i punteggi ottenuti per le singole attività svolte dal rispondente. A valori elevati di PASE corrispondono elevati livelli di attività fisica.

Le domande del PASE sono somministrate solo alle persone autonome nella deambulazione e considerate valide solo per gli intervistati che non abbiano fatto ricorso all'aiuto di un familiare o persona di fiducia per sostenere l'intervista.

I dati sull'attività fisica: l'evoluzione temporale e le caratteristiche socio-demografiche

Secondo i livelli di attività fisica attualmente raccomandati dall'OMS nel biennio 2021-2022, il 47% della popolazione adulta in Italia può essere classificata come "fisicamente attiva", il 24% "parzialmente attiva" ma il 30% è completamente "sedentaria".

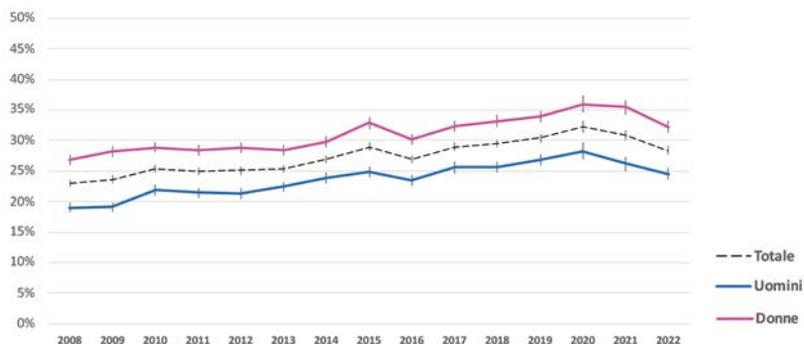
La sedentarietà è più frequente fra le donne (34% vs 25% fra gli uomini nel biennio 2021-2022), aumenta con l'età (26% fra 18-34enni vs 34% fra i 50-69enni), disegna un chiaro gradiente geografico a sfavore delle regioni del Meridione (42% vs 17% nel Nord) e un gradiente sociale a svantaggio delle persone con maggiori difficoltà economiche (fra le quali raggiunge il 43%) o basso livello di istruzione.

Uno sguardo agli andamenti negli ultimi anni mette in luce che la sedentarietà è aumentata significativamente e costantemente passando dal 23% del 2008 al 29% nel 2022. L'aumento ha coinvolto tutti i gruppi della popolazione; la sedentarietà è aumentata in egual misura sia fra gli uomini che fra le donne, in tutte le classi di età ma più velocemente fra i più giovani; è aumentata in particolar modo nel Meridione e nel Centro ampliando il gradiente geografico fra Nord e Sud del Paese; infine è aumentata anche fra le persone abbienti e meno abbienti, ma più velocemente fra le persone con maggiori difficoltà economiche (Fig.8).

Con l'avanzare dell'età l'inattività fisica diventa più frequente. Fra gli ultra65enni nel biennio 2021-2022 il 36% raggiunge i livelli di attività fisica attualmente raccomandati da OMS, il 23% svolge qualche forma di attività fisica senza raggiungere i livelli raccomandati, mentre il 42% risulta completamente sedentario.

Queste stime si riferiscono al 72% del campione di intervistati autonomi nella deambulazione e nel sostenere l'intervista, ovvero eleggibili al PASE. La sedentarietà

A Sedentarietà per genere



B Sedentarietà per classe di età

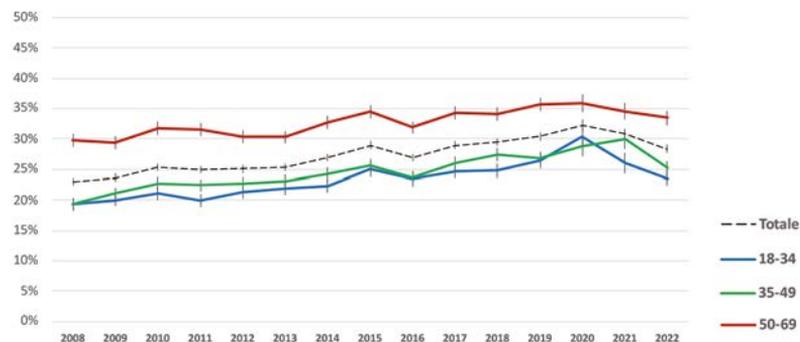
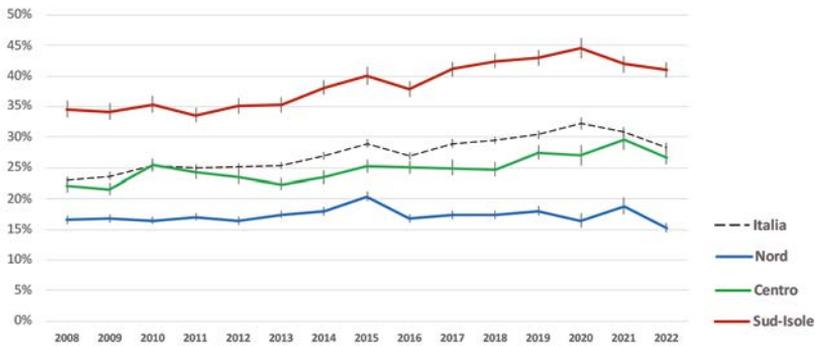


FIGURA 8. Sedentarietà fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2008-2022.

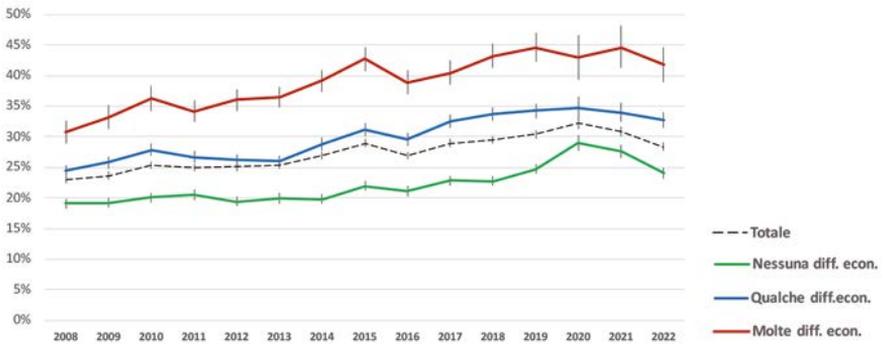
aumenta all'avanzare dell'età e raggiunge il 59% dopo gli 85 anni e, in linea con quanto emerge fra le generazioni più giovani, si confermano le differenze di genere a sfavore delle donne, il gradiente geografico a sfavore del Sud e il gradiente socioeconomico a sfavore delle persone con molte difficoltà economiche e basso livello di istruzione (PASSI d'Argento 2021-2022).

I livelli di attività fisica fra gli over65 sono per lo più ottenuti dal movimento prodotto nello svolgimento delle attività quotidiane, come attività domestiche, giardinaggio o cura dell'orto, oppure camminando, mentre molto meno frequentemente derivano da attività fisica strutturata, che pure sarebbe raccomandata anche a questa età, se le condizioni di salute lo consentissero.

C Sedentarietà per area di residenza



D Sedentarietà per difficoltà economiche



I dati sull'attività fisica: le differenze regionali

La variabilità regionale nell'attività fisica è ampia e mostra un gradiente Nord-Sud molto netto a sfavore delle regioni meridionali, dove la quota di sedentari è fra le più alte. Nella Tabella 4 vengono indicate le prevalenze (grezze e standardizzate per età) medie annue del biennio 2021-2022 di persone fisicamente attive, persone "parzialmente attive" (ovvero che praticano qualche forma di attività fisica senza però raggiungere i livelli raccomandati da OMS) e di persone completamente "sedentarie", per regione di residenza. Nella Figura 9 vengono mostrate le prevalenze standardizzate per età della sedentarietà, in un confronto diretto fra regioni e di ciascuna regione rispetto al dato medio nazionale.

	Prevalenze Grezze								
	Attivi			Parzialmente attivi			Sedentari		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	54,1	52,6	55,7	27,7	26,4	29,1	18,2	17,0	19,4
Valle d'Aosta	40,5	36,9	44,1	18,1	15,2	21,4	41,5	37,9	45,1
Lombardia									
P.A.Bolzano	70,5	66,8	74,0	20,5	17,5	23,8	9,0	6,9	11,7
P.A.Trento	64,9	61,5	68,1	23,1	20,3	26,2	12,0	10,0	14,4
Veneto	54,5	51,8	57,1	27,3	25,0	29,9	18,2	16,2	20,4
Friuli Venezia Giulia	55,5	54,0	57,0	30,9	29,5	32,3	13,6	12,6	14,7
Liguria	55,9	53,0	58,8	21,1	18,7	23,8	23,0	20,9	25,2
Emilia Romagna	55,7	54,1	57,3	29,8	28,3	31,3	14,5	13,4	15,7
Toscana	47,5	45,6	49,3	29,1	27,4	30,8	23,5	21,9	25,1
Umbria	43,9	41,4	46,5	29,7	27,3	32,3	26,3	24,1	28,7
Marche	58,8	55,2	62,4	26,3	22,9	29,9	14,9	12,7	17,5
Lazio	44,9	43,5	46,3	22,2	21,0	23,4	32,9	31,6	34,3
Abruzzo	38,2	36,2	40,3	25,9	24,1	27,8	35,9	33,8	37,9
Molise	45,4	41,5	49,5	29,4	25,8	33,3	25,2	21,9	28,8
Campania	29,4	28,0	30,9	18,2	17,0	19,4	52,4	50,8	54,0
Puglia	39,7	38,3	41,2	22,1	20,9	23,4	38,2	36,7	39,6
Basilicata	47,2	44,3	50,1	20,1	17,9	22,6	32,7	30,0	35,6
Calabria	50,3	47,1	53,6	16,0	14,2	18,0	33,7	30,2	37,4
Sicilia	38,3	35,8	40,8	18,8	16,8	20,9	42,9	40,6	45,4
Sardegna	58,5	55,5	61,4	23,7	21,1	26,5	17,9	16,0	19,9
Italia	46,7	46,1	47,3	23,7	23,2	24,2	29,6	29,1	30,1

I dati standardizzati consentono un corretto confronto fra regioni con diverse strutture per età delle popolazioni.

TABELLA 4. Attività fisica tra i 18-69enni per regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età e relativi Intervalli di Confidenza al 95%). PASSI 2021-2022.

Prevalenze standardizzate per età

Attivi			Parzialmente attivi			Sedentari		
%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
54,0	52,5	55,6	27,9	26,5	29,3	18,1	16,9	19,3
40,9	37,3	44,5	17,5	14,8	20,7	41,6	38,1	45,2
68,9	65,0	72,5	21,6	18,5	25,1	9,5	7,3	12,3
64,6	61,2	67,8	23,5	20,6	26,6	12,0	10,0	14,2
54,5	51,8	57,0	27,6	25,3	30,2	17,9	16,0	20,0
55,8	54,3	57,3	30,7	29,3	32,1	13,5	12,5	14,6
56,1	53,4	58,7	21,4	19,2	23,8	22,5	20,6	24,5
55,7	54,1	57,4	29,9	28,4	31,4	14,4	13,3	15,6
47,8	46,0	49,7	28,9	27,3	30,6	23,3	21,8	24,9
44,5	41,9	47,0	29,5	27,2	32,1	26,0	23,8	28,3
58,8	55,9	61,6	27,0	24,4	29,8	14,3	12,4	16,4
44,8	43,4	46,3	22,2	21,0	23,5	32,9	31,6	34,3
38,7	36,6	40,7	26,3	24,5	28,3	35,0	33,0	37,0
44,0	39,7	48,3	28,3	24,6	32,3	27,8	24,2	31,7
29,1	27,7	30,6	18,3	17,1	19,6	52,6	51,0	54,2
39,7	38,2	41,2	22,1	20,8	23,4	38,3	36,8	39,7
48,4	45,6	51,3	19,5	17,3	22,0	30,6	28,1	33,2
51,1	48,6	53,6	15,8	14,1	17,6	33,1	30,8	35,5
38,2	35,9	40,6	18,6	16,7	20,6	43,2	40,9	45,5
58,8	56,2	61,5	23,8	21,5	26,3	17,4	15,6	19,4
46,7	46,2	47,3	23,8	23,3	24,3	29,5	29,0	30,0

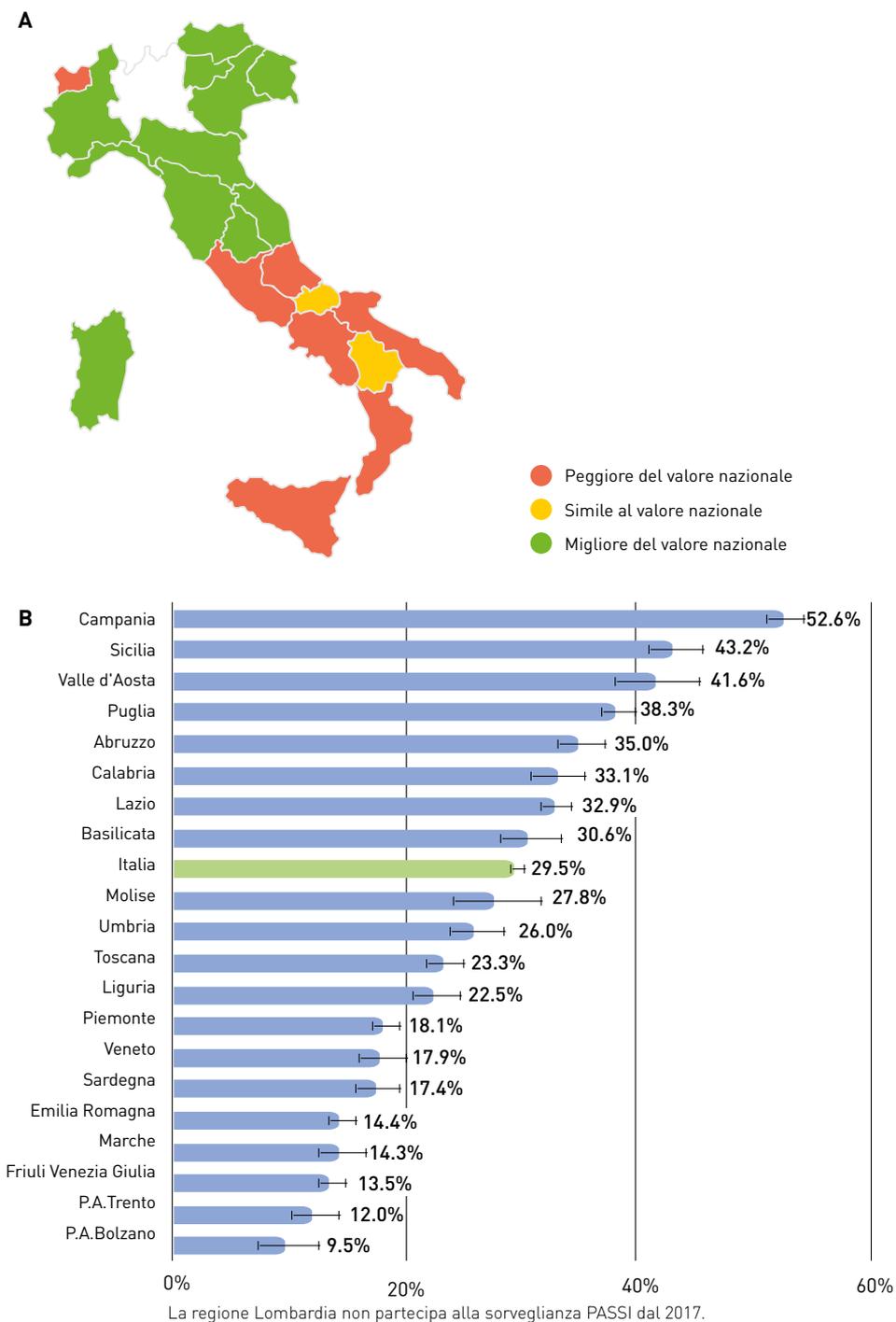


FIGURA 9. Sedentarietà fra gli adulti 18-69enni per regione di residenza (dati standardizzati per età): confronto rispetto al valore nazionale (A) e prevalenze regionali (B). PASSI 2021-2022.

Eccesso ponderale

L'impatto dell'eccesso ponderale sulla salute

Un tempo associata ai Paesi ad alto reddito, l'obesità è ora prevalente anche nei Paesi a basso e medio reddito, raggiungendo proporzioni epidemiche a livello globale e rappresentando secondo l'OMS uno dei principali problemi di salute pubblica, nonostante il grado di malnutrizione esistente sul pianeta. Negli ultimi 40 anni, in molti Paesi, si è osservato un aumento del sovrappeso e dell'obesità, sia negli adulti che nei bambini, e a partire dal 1975, secondo i dati forniti dall'OMS, il numero di persone obese nel mondo è triplicato. Oggi, la World Obesity Federation stima 800 milioni di persone obese in tutto il mondo, e un aumento atteso fra i bambini del 60%, nel corso di questo decennio.

Annoverata fra le malattie endocrine, nutrizionali e metaboliche, l'obesità è una patologia complessa, ed è essa stessa fattore di rischio cardiovascolare perché associata all'insulino-resistenza, alla dislipidemia aterogena, all'ipertensione arteriosa e al diabete mellito di tipo II.

Sovrappeso e obesità sono anche un importante fattore di rischio oncologico poiché coinvolti nell'insorgenza dei tumori dell'esofago, del fegato, del pancreas, della colecisti e delle vie biliari, dell'endometrio e del rene.

Inoltre, l'obesità predispone a conseguenze più gravi in caso di infezioni, a causa dei meccanismi neuroendocrini della risposta infiammatoria cronica del tessuto adiposo e dell'alterata risposta immunitaria; può causare disturbi muscoloscheletrici e coinvolge anche la sfera psicologica.

L'obesità, e più in generale l'eccesso ponderale, favorisce dunque l'insorgenza di numerose patologie e/o aggrava quelle preesistenti, riducendo la durata della vita e peggiorandone la qualità.

Se l'obesità è una patologia complessa ed eterogenea, ha al contempo una natura multifattoriale e al suo sviluppo concorrono diversi fattori, sia genetici che "ambientali". La componente genetica dell'obesità, rilevata in diversi studi, non si può ignorare e condiziona la capacità di perdere peso o di mantenerlo ad un livello ottimale, ma sono l'alimentazione scorretta, con abitudini alimentari ipercaloriche e sbilanciate e una vita sedentaria a giocare il ruolo più rilevante.

Gli indicatori PASSI e PASSI d'Argento sull'eccesso ponderale

Per valutare l'adiposità in clinica e nella sorveglianza, si usano misure antropometriche: la plicometria, la circonferenza della vita e gli indici statura-ponderali.

Nella sorveglianza epidemiologica, il metodo comunemente usato si fonda sul calcolo dell'Indice di Massa Corporea o Body Mass Index (BMI) definito dal rapporto fra peso corporeo espresso in chilogrammi e l'altezza espressa in metri, elevata al quadrato (Kg/m^2).

Sebbene, come nel caso di altre misure biologiche continue a cui sono associati rischi di malattie, non esista un vero e proprio limite al di sotto del quale il rischio è assente, il valore soglia del BMI che definisce l'obesità è posto, a livello internazionale, a 30 (Kg/m^2), dunque si classifica come obesa una persona con $\text{BMI} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$. Si tratta di un valore, individuato attraverso studi di morbilità effettuati su larga scala. Ana-

logamente sono stati individuati i valori soglia per il sovrappeso ($25 \leq \text{BMI} < 30$), per il sottopeso ($\text{BMI} < 18.5$) e di conseguenza per il normopeso ($18.5 \leq \text{BMI} < 25$).

Per calcolare l'indice di massa corporea nella sorveglianza di popolazione, come in PASSI e PASSI d'Argento, si utilizzano i dati di peso e altezza riferiti, che hanno il vantaggio della semplicità, economicità e rapidità della rilevazione, pur non essendo privi di limiti.

Molti studi hanno valutato la validità del BMI riferito, dimostrando un'accuratezza accettabile¹¹⁻¹² e una elevata correlazione tra peso misurato e peso riferito, così come tra altezza misurata e altezza riferita¹³⁻¹⁸. La maggior parte degli studi, su campioni di popolazione, ha anche mostrato errori sistematici nella direzione delle dimensioni del corpo "preferite": gli uomini tendono a riferire un'altezza maggiore di quella misurata, le donne un peso inferiore a quello vero, le persone in sovrappeso tendono a riferire un peso inferiore a quello vero e gli anziani tendono a sovrastimare la propria altezza; anche il contesto socio-culturale ha una grande influenza.

Tuttavia, è dimostrato che se la prevalenza dell'obesità basata su dati riferiti è generalmente sottostimata rispetto a quella calcolata su dati misurati, è valida per valutare i trend temporali e le differenze territoriali.

Definizioni operative degli indicatori su eccesso ponderale

Gli indicatori PASSI e PASSI d'Argento su peso corporeo

Gli indicatori sono basati sulla stima dell'indice di massa corporea o Body Mass Index ($\text{BMI} = \text{Kg}/\text{m}^2$) sui valori autoriferiti dagli intervistati di peso e altezza.

- **Sottopeso:** $\text{BMI} < 18.5 \text{ kg}/\text{m}^2$
- **Normopeso:** $18.5 \leq \text{BMI} < 25 \text{ kg}/\text{m}^2$
- **Eccesso ponderale:** $\text{BMI} \geq 25 \text{ kg}/\text{m}^2$ (persona in sovrappeso o obeso)
 - **Sovrappeso:** $25 \leq \text{BMI} < 30 \text{ kg}/\text{m}^2$
 - **Obeso:** $\text{BMI} \geq 30.0 \text{ kg}/\text{m}^2$

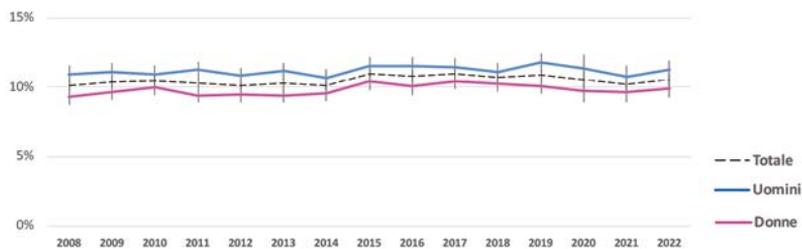
I dati sull'eccesso ponderale: l'evoluzione temporale e le caratteristiche socio-demografiche

I dati riferiti di peso e altezza portano a stimare nel biennio 2021-2022 che più di 4 adulti su 10 sono in eccesso ponderale, ovvero il 33% è in sovrappeso e il 10% è obeso.

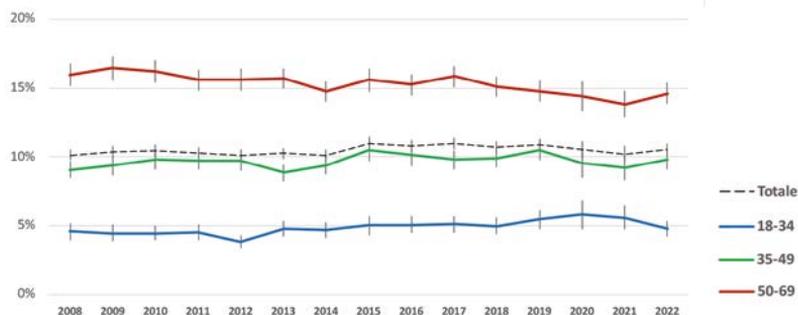
L'obesità è poco più frequente fra gli uomini (11% vs 10% fra le donne), aumenta significativamente con l'età (5% fra 18-34anni, 10% fra 35-49 anni e 14% fra 50-69anni) e coinvolge particolarmente le persone con svantaggio sociale (17% fra persone con molte difficoltà economiche vs 9% fra chi non ne riferisce). Storicamente più frequente nel Sud del Paese, il gradiente geografico dell'obesità va riducendosi.

Dal 2008 la quota di adulti in eccesso ponderale resta sostanzialmente stabile, tuttavia nell'obesità si osserva qualche cambiamento, molto contenuto ma statisticamente significativo: nelle regioni centrali la quota di obesi resta pressoché invariata nel corso degli ultimi 15 anni, disegna una tendenza in aumento nelle regioni settentrionali, mentre in quelle meridionali ha un andamento peculiare e sale dal 12% al 14% tra il 2008 e il 2015 ma successivamente si riduce all'11% nel 2022. Il risultato finale si traduce in una sostanziale stabilità del fenomeno e in una riduzione del gradiente geografico. Significative le differenze per età, con una tendenza in aumento solo fra le

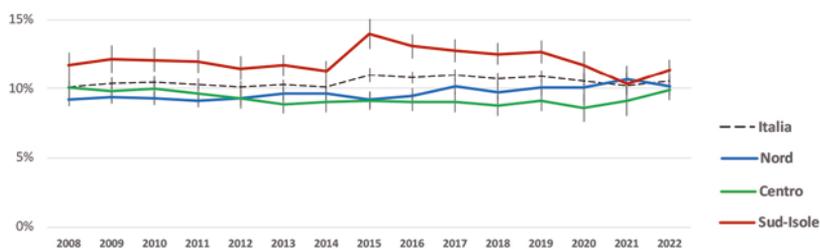
A Obesità per genere



B Obesità per classe di età



C Obesità per area di residenza



D Obesità per difficoltà economiche

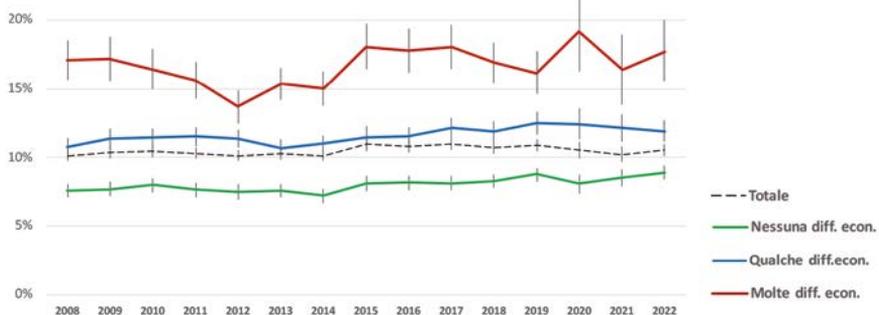


FIGURA 10.

Obesità fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2008-2022.

generazioni più giovani ma in calo fra le persone più mature. Significativo anche il gradiente sociale, per difficoltà economiche, che si mantiene costante nel tempo (Fig. 10).

L'eccesso ponderale infine aumenta con l'età, perché aumenta sia il sovrappeso che l'obesità, ma diventa una condizione meno frequente superati i 75 anni poiché l'indice di massa corporea è soggetto a variazioni correlate a fattori biologici e patologici, per cui dopo questa età aumenta progressivamente la quota di persone che perdono peso indipendentemente dalla loro volontà, elemento questo potenzialmente fragilizzante. Così se l'eccesso ponderale riguarda il 27% dei 18-34enni sale progressivamente al 53% dopo i 50 anni e raggiunge il 58% fra i 65-74enni, per ridursi progressivamente dopo i 75 anni fino al 46% fra gli over 85enni. Le differenze di genere e il gradiente sociale come quello geografico, in linea con quanto osservato per gli adulti, si confermano anche dopo i 65 anni (PASSI d'Argento 2021-2022).

	Prevalenze Grezze								
	Eccesso ponderale (Sovrappeso o Obeso)			Sovrappeso			Obesità		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	38,0	36,5	39,4	28,2	26,9	29,6	9,7	8,8	10,7
Valle d'Aosta	19,1	16,3	22,3	16,1	13,4	19,3	3,0	1,9	4,6
Lombardia									
P.A.Bolzano	32,3	28,8	35,9	24,8	21,7	28,2	7,4	5,6	9,8
P.A.Trento	35,9	33,0	39,0	27,1	24,3	30,1	8,8	7,2	10,8
Veneto	40,8	38,3	43,3	30,4	28,1	32,8	10,4	8,9	12,1
Friuli Venezia Giulia	41,7	40,2	43,1	30,9	29,5	32,2	10,8	9,9	11,8
Liguria	40,1	37,3	43,0	28,6	26,1	31,3	11,5	9,5	13,9
Emilia Romagna	43,4	41,9	45,0	32,0	30,5	33,6	11,4	10,4	12,5
Toscana	39,8	38,1	41,6	30,4	28,8	32,1	9,4	8,3	10,5
Umbria	42,4	40,0	44,9	31,0	28,8	33,4	11,4	9,8	13,1
Marche	35,5	32,4	38,8	28,0	25,0	31,1	7,6	6,3	9,2
Lazio	41,5	40,1	43,0	31,7	30,4	33,1	9,8	9,0	10,7
Abruzzo	43,8	41,9	45,8	33,0	31,1	35,0	10,8	9,5	12,2
Molise	49,7	46,0	53,4	34,4	30,9	38,0	15,3	12,8	18,3
Campania	49,3	47,7	51,0	38,2	36,6	39,8	11,1	10,2	12,2
Puglia	47,9	46,5	49,4	38,1	36,7	39,6	9,8	9,0	10,8
Basilicata	48,2	45,2	51,1	34,9	32,1	37,7	13,3	11,4	15,5
Calabria	45,1	41,9	48,3	33,6	30,2	37,1	11,5	10,0	13,2
Sicilia	45,4	42,9	47,9	34,5	32,2	36,9	10,9	9,5	12,6
Sardegna	41,0	38,2	43,8	31,7	29,0	34,4	9,3	7,9	11,0
Italia	43,1	42,5	43,6	32,6	32,1	33,2	10,4	10,1	10,8

I dati standardizzati consentono un corretto confronto fra regioni con diverse strutture per età delle popolazioni

TABELLA 5. Eccesso ponderale, sovrappeso e obesità, tra i 18-69enni per regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età e relativi Intervalli di Confidenza al 95%). PASSI 2021-2022.

I dati sull'eccesso ponderale: le differenze regionali

La variabilità regionale nell'eccesso ponderale è ampia e mostra fra le regioni meridionali quelle con i valori più alti; in regioni come Molise, Campania o Puglia, la metà della popolazione adulta risulta essere in eccesso ponderale. La variabilità fra le regioni è per lo più determinata dai valori di sovrappeso e meno dall'obesità, che mostra sempre un gradiente Nord-Sud ma con differenze fra le regioni meno significative.

Nella Tabella 5 vengono indicate le prevalenze (grezze e standardizzate per età) medie annue del biennio 2021-2022 dell'eccesso ponderale e delle sue due componenti di sovrappeso e obesità. Nella Figura 11 vengono mostrate le prevalenze standardizzate per età dell'eccesso ponderale, in un confronto diretto fra regioni e di ciascuna regione rispetto al dato medio nazionale.

Prevalenze standardizzate per età								
Eccesso ponderale (Sovrappeso o Obeso)			Sovrappeso			Obesità		
%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
37,8	36,4	39,3	28,2	26,8	29,6	9,7	8,8	10,6
18,5	15,7	21,5	15,8	13,2	18,8	2,7	1,7	4,1
33,5	30,0	37,1	25,4	22,2	28,9	8,1	6,0	10,8
36,5	33,6	39,6	27,3	24,5	30,2	9,3	7,6	11,4
40,5	38,1	42,9	30,5	28,2	32,8	10,0	8,6	11,7
41,1	39,6	42,5	30,5	29,2	31,9	10,6	9,7	11,5
39,4	36,9	41,9	28,1	25,9	30,5	11,2	9,5	13,2
43,1	41,5	44,6	31,8	30,3	33,3	11,3	10,3	12,3
39,5	37,8	41,3	30,2	28,6	31,9	9,3	8,3	10,4
42,1	39,7	44,6	30,9	28,7	33,3	11,2	9,7	12,9
36,1	33,7	38,7	28,6	26,3	31,1	7,5	6,3	9,0
41,4	40,0	42,8	31,7	30,3	33,0	9,8	8,9	10,7
43,6	41,6	45,6	33,0	31,1	35,0	10,6	9,3	12,0
50,5	46,6	54,4	35,5	31,8	39,4	15,0	12,4	18,0
50,1	48,5	51,7	38,7	37,1	40,3	11,4	10,4	12,5
48,6	47,1	50,1	38,6	37,1	40,0	10,0	9,1	11,0
47,0	44,1	49,9	34,1	31,3	37,0	12,9	11,1	15,0
44,8	42,3	47,4	33,3	31,0	35,7	11,5	10,1	13,1
45,7	43,4	48,1	34,8	32,5	37,1	11,0	9,5	12,6
40,2	37,7	42,7	31,0	28,7	33,4	9,2	7,8	10,8
43,1	42,5	43,6	32,7	32,1	33,2	10,4	10,1	10,8

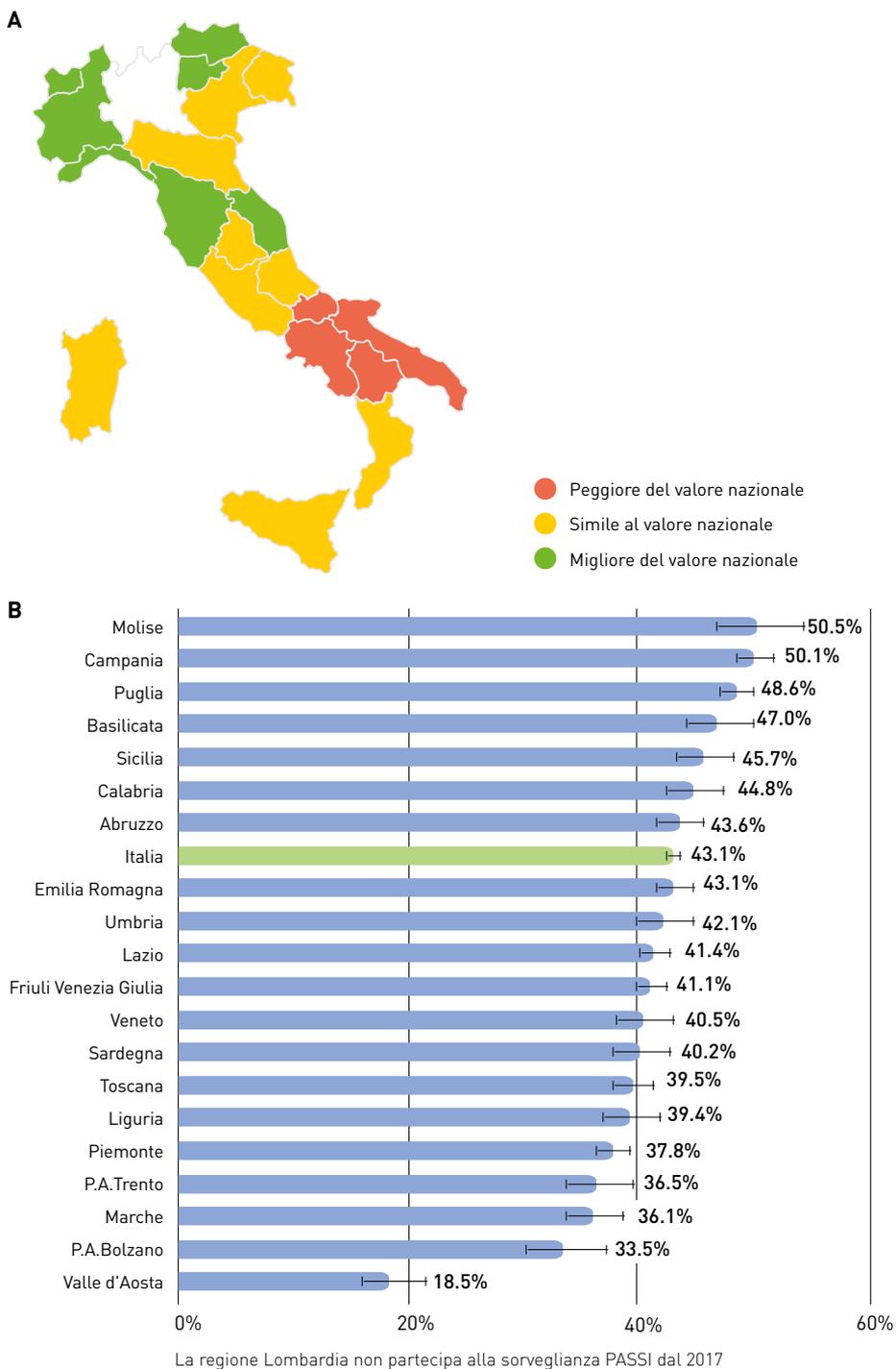


FIGURA 11. Eccesso ponderale fra gli adulti di 18-69 anni per regione di residenza (dati standardizzati per età): confronto rispetto al valore nazionale (A) e prevalenze regionali (B). PASSI 2021-2022.

Consumo di frutta e verdura

Il consumo di frutta e verdura e la salute

Una nutrizione corretta costituisce uno degli elementi fondamentali per evitare l'insorgenza di numerose condizioni patologiche o per controllare l'evoluzione di malattie preesistenti; una dieta subottimale è riconosciuta infatti come un fattore correlato alle malattie croniche non trasmissibili, ma a tutt'oggi il suo impatto in termini di carico di malattia non è stato stimato in modo sistematico.

L'adozione di uno stile alimentare corretto e salutare si conferma un fattore protettivo per lo sviluppo di patologie cardiovascolari, respiratorie e neoplasie. Tra le cause di cancro prevenibili elencate nel WHO Global Status Report in NCDs, tutte relative allo stile di vita, vengono incluse l'inattività fisica, l'eccesso ponderale ma anche il basso consumo di frutta e verdura, di fibre e di calcio assunti con la dieta¹⁹.

Frutta e verdura sono alimenti privi di grassi e ricchi di vitamine, minerali e fibre per questo giocano un ruolo protettivo nella prevenzione di cardiopatie e tumori, in particolare per i tumori che coinvolgono il tratto digerente (esofago, stomaco, pancreas, colon-retto, rene).

L'OMS raccomanda un consumo giornaliero di almeno 400 grammi di frutta e verdura, corrispondente a circa cinque porzioni da 80 gr (*five a day*). Le linee guida italiane per una sana alimentazione nella popolazione anziana raccomandano una dieta varia e appetibile, evitando il più possibile i piatti freddi, precucinati e riscaldati, consumando spesso legumi, frutta e ortaggi freschi, riducendo il consumo di grassi animali, formaggi, alcolici e sale da cucina. Nell'anziano, infatti, è possibile che si verifichino riduzione dell'appetito, disidratazione e difficoltà masticatorie, ma anche alcuni disordini gastrici, intestinali o renali, frequenti in questa fascia d'età, che possono causare stati carenziali. L'indicazione del *five a day* è valida anche per la popolazione anziana, con l'ulteriore raccomandazione di preferire cibi freschi, facilmente masticabili, digeribili e saporiti, in modo da aumentarne l'appetibilità e, quindi, il consumo.

Gli indicatori PASSI e PASSI d'Argento sul consumo di frutta e verdura

In PASSI, come in PASSI d'Argento, il consumo giornaliero di frutta e verdura è rilevato attraverso domande che indagano il numero di porzioni di frutta e/o verdura consumate abitualmente al giorno. Per motivi pratici, legati a una migliore comprensione da parte dell'intervistato, la domanda viene formulata in modo da consentire una più agevole identificazione del peso di frutta e/o verdura, per questa ragione una porzione di frutta o verdura viene descritta come un quantitativo di frutta e/o verdura cruda che può essere contenuto sul palmo di una mano, oppure mezzo piatto di verdura cotta (che corrispondono all'incirca a 80 grammi).

Definizioni operative degli indicatori su consumo di frutta e verdura

Gli indicatori PASSI e PASSI d'Argento su consumo di frutta e verdura

Five a day: quota di persone che consumano abitualmente almeno 5 porzioni di frutta e/o verdura al giorno (quantità giornaliera raccomandata pari a circa 400 gr)

Almeno tre porzioni: quota di persone che consumano abitualmente 3 o più porzioni di frutta e/o verdura al giorno

I dati sul consumo di frutta e verdura: l'evoluzione temporale e le caratteristiche socio-demografiche

Il consumo della quantità giornaliera raccomandata di frutta e verdura (*five a day*) per una corretta e sana alimentazione è un obiettivo raggiunto da pochi, meno di una persona su 10, sia fra adulti che fra gli anziani e resta sostanzialmente stabile nel tempo, senza mostrare ampie differenze nei diversi gruppi della popolazione.

Nel biennio 2021-2022 in Italia, il 52% dei 18-69enni consuma 1-2 porzioni di frutta o verdura al giorno, il 38% consuma 3-4 porzioni, mentre solo il 7% ne consuma la quantità raccomandata dalle linee guida (*five a day*). Una piccola quota di persone (2%), dichiara di non consumare né frutta né verdura.

Se l'adesione al *five a day* resta un'abitudine di pochi, i dati mostrano tuttavia che quasi la metà della popolazione (45%) consuma almeno 3 porzioni di frutta o verdura al giorno. Le caratteristiche di chi ha comunque questa buona abitudine sono significativamente associate al genere femminile (50% vs 40%), all'età (39% fra i 18-34enni, 43% fra 35-49enni; 51% fra 50-69enni), al vantaggio socioeconomico per risorse finanziarie o livello di istruzione (47% fra chi non ha difficoltà economiche vs 40% di chi ne riferisce molte; 43% fra chi ha al più la licenza elementare vs 50% fra i laureati), e alla residenza nelle regioni centro-settentrionali (circa 48% nel Centro-Nord vs 42% nel Meridione).

Tra il 2008 e il 2022 non si osservano cambiamenti significativi nella quota di chi consuma almeno 3 porzioni di frutta/verdura al giorno, anche se negli ultimi anni si nota una tendenza alla riduzione. Si mantengono le differenze per genere e area geografica di residenza, mentre si riducono le differenze sociali (per un aumento del consumo fra chi ha molte difficoltà economiche e una riduzione fra chi non ne ha) e per età (perché aumenta leggermente la quota di consumatori giovani e si riduce quella di consumatori 50-69enni) (Fig.12).

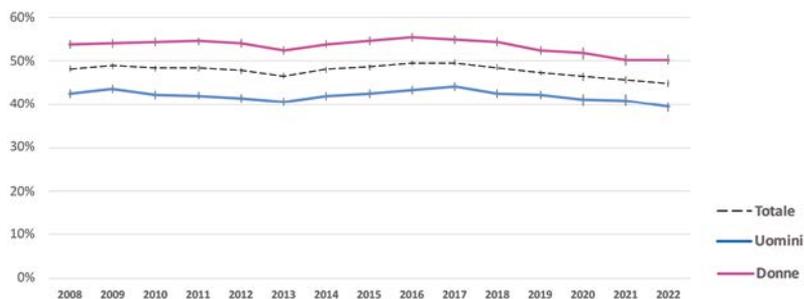
Anche per gli ultra 65enni l'adesione al *five a day* è scarsa e senza molte differenze fra i diversi gruppi della popolazione: fra gli intervistati nel biennio 2021-2022, il 44% ha dichiarato di consumare giornalmente 1-2 porzioni di frutta o verdura, il 45% 3-4 porzioni e appena il 10% ha dichiarato di raggiungere le 5 porzioni al giorno raccomandate (PASSI d'Argento 2021-2022).

Dunque, anche se pochi fra gli ultra65enni raggiungono la quantità raccomandata di frutta e verdura, la gran parte (55%) ne consuma fino a 3 porzioni al giorno. Questa percentuale si riduce con l'età (scende al 45% fra gli ultra85enni) ma non varia fra uomini e donne e, come per gli adulti, è più frequente nelle persone senza difficoltà economiche (60% vs 44% di chi ne riferisce molte) o più istruite e disegna lo stesso gradiente Nord-Sud (63 % nel Nord vs 49% fra i residenti nel Meridione).

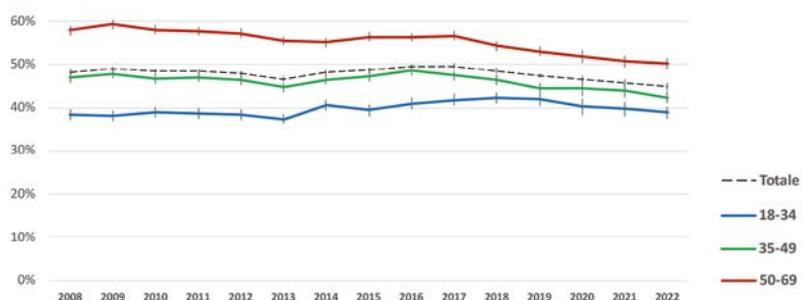
I dati sul consumo di frutta e verdura: le differenze regionali

La variabilità regionale nell'adesione alle indicazioni OMS sul consumo di frutta e verdura (*five a day*) divide l'Italia in due e mostra fra le regioni più virtuose (per lo più regioni settentrionali e le due grandi Isole di Sardegna e Sicilia) una prevalenza di *five a day* comunque contenuta che non supera il 13%, mentre nella gran parte delle regioni meridionali questa quota resta sotto il 5%.

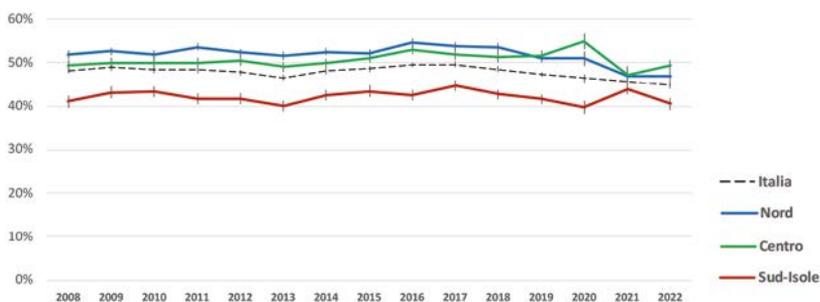
A Consumo giornaliero di frutta/verdura (3 o più porzioni) per genere



B Consumo giornaliero di frutta/verdura (3 o più porzioni) per classe di età



C Consumo giornaliero di frutta/verdura (3 o più porzioni) per area di residenza



D Consumo giornaliero di frutta/verdura (3 o più porzioni) per difficoltà economiche

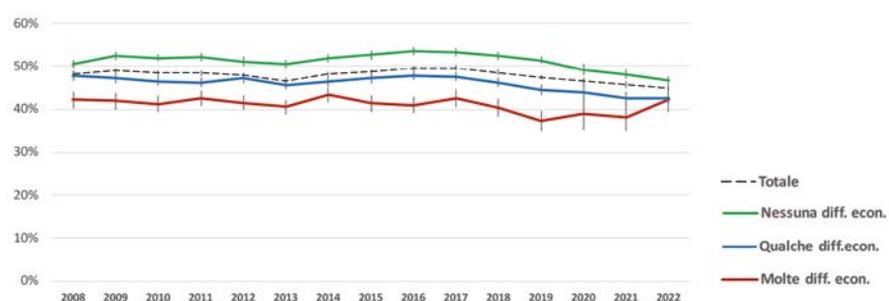


FIGURA 12. Consumo di frutta e verdura (3 o più porzioni al giorno) fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). PASSI 2008-2022.

Nella Tabella 6 vengono indicate le prevalenze (grezze e standardizzate per età) medie annue del biennio 2021-2022 del *five a day*. Nella Figura 13 vengono mostrate le prevalenze standardizzate per età del *five a day*, in un confronto diretto fra regioni e di ciascuna regione rispetto al dato medio nazionale.

	Prevalenze Grezze						Prevalenze standardizzate per età					
	Aderenti al five a day			Almeno tre porzioni			Aderenti al five a day			Almeno tre porzioni		
	%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%		%	IC95%	
Piemonte	10,8	9,8	11,8	57,0	55,6	58,5	10,7	9,7	11,7	57,0	55,6	58,5
Valle d'Aosta	9,8	7,8	12,3	55,5	51,6	59,2	9,6	7,6	12,1	54,2	50,6	57,9
Lombardia												
P.A.Bolzano	6,2	4,6	8,3	47,2	43,4	51,1	5,9	4,4	8,0	47,7	43,8	51,7
P.A.Trento	11,1	9,0	13,4	50,1	46,7	53,4	11,0	9,0	13,3	50,0	46,8	53,3
Veneto	10,1	8,6	11,8	44,2	41,7	46,8	10,0	8,5	11,6	44,5	42,0	47,1
Friuli Venezia Giulia	5,4	4,8	6,2	42,0	40,6	43,5	5,4	4,8	6,1	41,7	40,2	43,2
Liguria	10,2	8,3	12,5	52,0	49,2	54,8	9,9	8,2	11,9	51,1	48,5	53,6
Emilia Romagna	6,2	5,4	7,0	40,6	39,0	42,3	6,2	5,4	7,0	40,5	38,9	42,2
Toscana	8,1	7,1	9,1	50,6	48,8	52,4	8,1	7,2	9,1	50,7	48,9	52,5
Umbria	5,3	4,2	6,6	55,7	53,1	58,3	5,4	4,3	6,7	55,8	53,3	58,4
Marche	6,1	4,6	8,0	42,0	38,5	45,6	6,4	5,0	8,1	41,3	38,5	44,1
Lazio	5,9	5,2	6,6	48,1	46,7	49,6	5,9	5,3	6,7	48,1	46,6	49,5
Abruzzo	5,6	4,7	6,6	42,9	40,8	45,0	5,6	4,7	6,7	42,9	40,8	45,0
Molise	4,5	3,0	6,5	35,9	32,7	39,4	4,2	2,9	6,1	36,2	33,0	39,7
Campania	5,5	4,9	6,3	34,8	33,3	36,4	5,5	4,9	6,3	35,1	33,6	36,7
Puglia	3,6	3,1	4,2	52,9	51,4	54,3	3,7	3,1	4,3	53,0	51,5	54,4
Basilicata	5,2	4,0	6,7	39,1	36,2	42,1	4,7	3,6	6,1	38,5	35,5	41,5
Calabria	3,3	2,4	4,7	28,0	24,5	31,8	3,3	2,4	4,5	27,0	24,7	29,4
Sicilia	8,8	7,5	10,2	45,0	42,6	47,4	9,2	7,9	10,6	44,9	42,6	47,3
Sardegna	13,6	11,5	16,0	54,9	52,0	57,8	13,0	11,2	15,0	54,5	51,8	57,1
Italia	7,2	6,9	7,5	45,3	44,7	45,9	7,1	6,8	7,5	45,3	44,7	45,9

I dati standardizzati consentono un corretto confronto fra regioni con diverse strutture per età delle popolazioni.

TABELLA 6. Consumo di frutta e verdura, tra i 18-69enni per regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età e relativi Intervalli di Confidenza al 95%). PASSI 2021-2022.

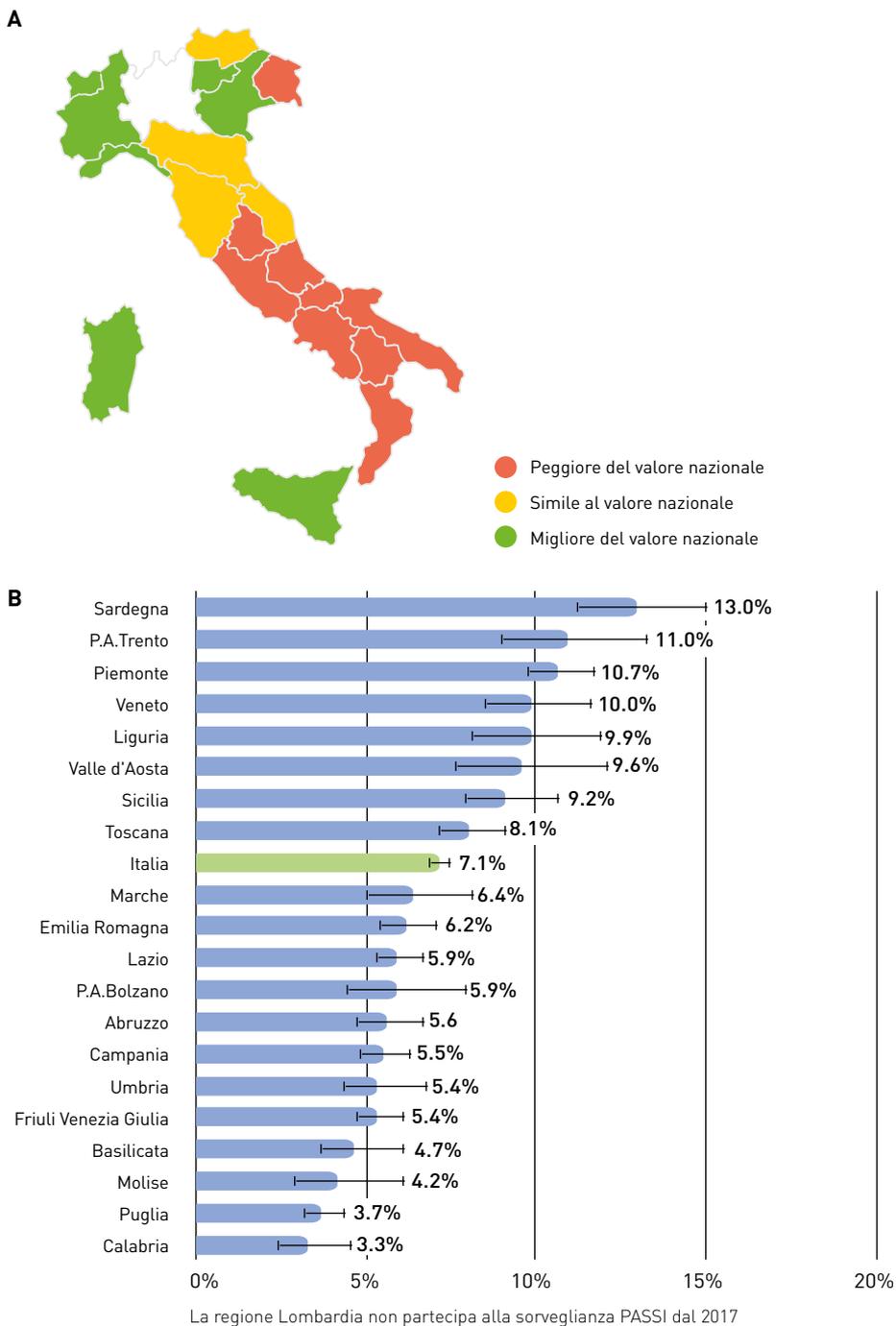


FIGURA 13. Five a day (consumo quotidiano di almeno 5 porzioni di frutta e/o verdura) fra gli adulti di 18-69 anni per regione di residenza (dati standardizzati per età): confronto rispetto al valore nazionale (A) e prevalenze regionali (B). PASSI 2021-2022.

Ringraziamenti

Si ringraziano gli Intervistatori, Coordinatori e Referenti locali, a livello aziendale e regionale, delle reti PASSI e PASSI d'Argento che con il loro impegno rendono possibile la disponibilità di queste informazioni.

Le reti dei Coordinatori e Referenti locali sono disponibili sui website dedicati:

PASSI: <https://www.epicentro.iss.it/passi/network/rete>

PASSI d'Argento: <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento/network/rete>

BIBLIOGRAFIA

- Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri del 3 marzo 2017. Identificazione dei sistemi di sorveglianza e dei Registri di mortalità, di tumori e di altre patologie. Gazzetta Ufficiale - Serie Generale n. 109, 12 maggio 2017.
- Baldissera S, Campostrini S, Binkin N, Minardi V, Minelli G, Ferrante G, Salmaso S, PASSI Coordinating Group. Features and initial assessment of the Italian Behavioral Risk Factor Surveillance System (PASSI), 2007-2008. *Prev Chronic Dis* 2011 Jan 8(1), A24. Epub 2010 Dec 15.
- Baldissera S, Ferrante G, Quarchioni E, Minardi V, Posenti V, Carrozzi G, Masocco M, Salmaso S; PASSI Coordinating Group. Field substitution of nonresponders can maintain sample size and structure without altering survey estimates - the experience of the Italian behavioral risk factors surveillance system (PASSI). *Annals of Epidemiology*. 2014 Apr;24(4):241-5.
- Contoli B, Carrieri P, Masocco M, Penna L, Perra A; PDA Study Group. PASSI d'Argento (Silver Steps): the main features of the new nationwide surveillance system for the ageing Italian population, Italy 2013-2014. *Ann Ist Super Sanita*. Oct-Dec 2016;52(4):536-542. doi: 10.4415/ANN_16_04_13
- Epicentro. Istituto Superiore di Sanità. La sorveglianza Passi. <https://www.epicentro.iss.it/passi> (ultimo accesso 15 maggio 2022).
- Epicentro. Istituto Superiore di Sanità. La sorveglianza Passi d'Argento <https://www.epicentro.iss.it/passi-argento> (ultimo accesso 15 maggio 2022)
- Masocco M, Minardi V, Contoli B. L'abitudine tabagica fra gli adulti in Italia dai dati della sorveglianza PASSI: cosa è cambiato nell'ultimo decennio? In: Università cattolica del Sacro Cuore (Ed.) *Rapporto Osservasalute 2020* p.60-64
- World Health Organization. Guidelines on physical activity and sedentary behaviour Geneva: WHO; 2020. ISBN 978-92-4-001512-8 ISBN-13: 978-92-4-001513-5
- Washburn RA, Smith KW, Jette AM, Janney CA. The physical activity scale for the elderly (PASE): Development and evaluation. *J Clin Epidemiol* 1993;46(2):153-62. doi: 10.1016/0895-4356(93)90053-4.
15. Washburn RA, McAuley E, Katula J, Mihalko SL, Boileau RA. The physical activity scale for the elderly (PASE): Evidence for validity. *J Clin Epidemiol* 1999;52(7):643-51. doi: 10.1016/s0895-4356(99)00049-9.
- Nyholm M, Gullberg B, Merlo J, Lundqvist-Persson C, Råstam L, Lindblad U. The validity of obesity based on self-reported weight and height: Implications for population studies. *Obesity* (Silver Spring). 2007;15:197-208.
- Kuczmarski MF, Kuczmarski RJ, Najjar M. Effects of age on validity of self-reported height, weight, and body mass index: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Am Diet Assoc*. 2001;101:28-34.
- Spencer EA, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Validity of self-reported height and weight in 4808 EPIC-Oxford participants. *Public Health Nutr*. 2002;5:561-5.
- Rowland ML. Self-reported weight and height. *Am J Clin Nutr*. 1990;52:1125-33.
- Niedhammer I, Bugel I, Bonenfant S, Goldberg M, Leclerc A. Validity of self-reported weight and height in the French GAZEL cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2000;24:1111-17.
- Lee DH, Shin A, Kim J, Yoo KY, Sung J. Validity of self-reported height and weight in a Korean population *J Epidemiol* 2011; 21(1):30-6.
- Gorber SC, Tremblay M, Moher D, Gorber B. A comparison of direct vs. self-report measures for assessing height, weight and body mass index: a systematic review. *Obesity Reviews*. 2007; 8 (4): 307-326.
- Ezzati M, Martin H, Skjold S, Vander Hoorn S, Murray CJL. Trends in national and state-level obesity in the USA after correction for self-report bias: analysis of health surveys. *J R Soc Med* 2006;99:250-257.
- WHO 2011. Global status report on noncommunicable diseases 2010. https://www.who.int/chp/ncd_global_status_report/en/

1.6 Sviluppo e adesione degli screening oncologici

Paola Mantellini^{1,2}, Patrizia Falini^{1,2}, Giuseppe Gorini¹, Francesca Battisti^{1,2}, Paola Armaroli³, Pamela Giubilato³, Manuel Zorzi⁴, Claudio Barbiellini Amidei⁴, Jessica Elisabeth Stocco⁴, Marco Zappa²

¹Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO), Firenze

²Osservatorio Nazionale Screening (ISPRO), Firenze

³Centro Prevenzione Oncologica (CPO) Piemonte Città della Salute e della Scienza, Torino

⁴Registro Tumori del Veneto, Azienda Zero, Padova

La visione si allarga

A dicembre 2022, il Consiglio Europeo ha emanato le nuove raccomandazioni sugli screening oncologici che da una parte definiscono le linee di indirizzo per rafforzare i programmi già esistenti, ovvero gli screening oncologici per il tumore della mammella, del colon-retto e della cervice uterina e dall'altra ampliano la visuale introducendone di nuovi, in particolare quelli per il tumore del polmone, della prostata e, in contesti ad elevata incidenza, dello stomaco. Nel caso dei 3 screening consolidati, che in Italia sono ricompresi tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) stabiliti dal DPCM del 12 gennaio 2017, l'obiettivo generale è quello di assicurare l'offerta di screening ad almeno il 90% dei cittadini aventi diritto in tutti i Paesi membri entro il 2025. Il Consiglio Europeo non si limita però a definire uno standard per l'offerta, ma sottolinea che "per un'attuazione sistematica occorrono governance, un'organizzazione dotata di un sistema di chiamata e di conferma, con garanzie di qualità a tutti i livelli, nonché un servizio accessibile, disponibile, efficace e appropriato di diagnosi, di terapia e di assistenza successiva sulla base di orientamenti basati su dati comprovati". Nelle nuove raccomandazioni si fa più volte riferimento ad una corretta ed esaustiva gestione dei dati che permetta, grazie all'allineamento e alla interoperabilità di procedure di raccolta, archiviazione, trasmissione, una analisi completa di tutti i processi che compongono il percorso di screening fino alla valutazione degli esiti. In particolare, per quanto riguarda questi ultimi si evidenzia che "l'analisi è agevolata se i dati dello screening e le informazioni adeguate sono collegati e interoperabili con i Registri dei tumori e con i dati sull'incidenza e sulla mortalità". Infine, il Consiglio sottolinea fortemente una serie di altri elementi come l'adeguata formazione del personale, la definizione dei criteri per il monitoraggio con indicatori e la sua realizzazione sistematica, la adeguata allocazione di risorse umane e finanziarie, l'attenzione ai più svantaggiati, la restituzione di quanto si fa con un sempre maggior coinvolgimento attivo dei cittadini. Relativamente agli screening consolidati e a maggior ragione a quelli nuovi, l'approccio europeo è molto rigoroso e si ribadisce che "per valutare la fattibilità di un programma di screening andrebbero utilizzati tutti i criteri di Wilson e Jungner relativi a uno screening responsabile nonché i criteri aggiuntivi stabiliti dall'OMS". Non solo, è essenziale tenere conto "degli aspetti etici, giuridici, sociali, medici, organizzativi e socio-economici, nonché quelli connessi alla parità di genere e alle capacità e risorse dell'assistenza sanitaria, prima di poter prendere decisioni relative all'attuazione di programmi di screening dei tumori". In merito ai nuovi screening il Consiglio Europeo riporta che "possono essere attuati con un approccio graduale per garantire una pianificazione, una sperimentazione e una diffusione progressive e adeguate nell'am-

bito delle priorità nazionali. Lo screening sarà attuato con il sostegno di orientamenti europei basati su dati comprovati e programmi di garanzia della qualità per aiutare a garantirne la diffusione e il monitoraggio. Va rilevato che, nell'attuare nuovi programmi di screening, occorre tenere conto dei contesti nazionali, ossia delle risorse umane e finanziarie, dell'accessibilità economica e della capacità di assistenza sanitaria negli Stati membri”.

Alla luce di quanto menzionato, la prima domanda che ci si pone è se il nostro Paese sia in grado di rispondere positivamente a questa sfida. È evidente che per allinearsi alle indicazioni europee è necessario che il nostro Paese operi dei cambiamenti di grande rilevanza e senz'altro la trasformazione digitale in sanità deve poter riguardare anche gli screening oncologici. Il DM 77/2022, che accenna brevemente ai programmi di screening, non analizza in dettaglio gli adeguamenti strutturali e le innovazioni funzionali e organizzative che si rendono sempre più necessarie se si vuole davvero raggiungere gli obiettivi comunitari. È quindi di fondamentale importanza definire specifiche linee di indirizzo e promuovere nuovi strumenti di approfondimento.

La situazione attuale

Le attuali linee di indirizzo per gli screening oncologici sono definite all'interno del Piano Nazionale per la Prevenzione 2020-2025 e del Piano Oncologico Nazionale 2023-2027. Alla definizione di queste linee ha concorso anche l'Osservatorio Nazionale Screening (ONS), un network di coordinamenti regionali di screening, che svolge funzioni di supporto tecnico per il Ministero della Salute e per le regioni. Entrambi i Piani condividono gli stessi obiettivi e tracciano azioni di consolidamento degli screening LEA e di sviluppo dei nuovi screening in sintonia con le recenti raccomandazioni del Consiglio Europeo. Riguardo ai LEA, per comprendere la futura implementazione delle azioni previste è necessario innanzitutto analizzare in dettaglio i dati più recenti dell'estensione (numero di persone invitate sul totale delle aventi diritto nell'anno di riferimento) dei programmi di screening per il tumore della mammella, del colon-retto e della cervice uterina, riferiti al 2021 (Rapporto breve ONS sul 2021). Il valore dell'indicatore si attesta all'85,9% per il mammografico (range dal 101,6% al Nord al 58,3% al Sud), all'88,3% per lo screening cervicale (dal 129,6% al Centro al 68,8% al Sud) e al 79,4% per lo screening coloretale (dal 100% al Centro al 43,7% al Sud). Se ne evince chiaramente che per lo screening mammografico e per quello cervicale l'offerta attuale si avvicina al valore fissato dall'Europa per il 2025, mentre per lo screening coloretale siamo lontani dall'obiettivo di oltre 10 punti percentuali. Oltre alla capacità di offerta del servizio sanitario vi è da tenere conto della partecipazione dei cittadini (numero degli utenti rispondenti sul totale degli utenti invitati nell'anno di riferimento) che è essenziale per garantire l'efficacia al programma. Tale partecipazione risente sostanzialmente di due fattori: l'efficienza del percorso che è in carico al servizio sanitario da una parte e la consapevolezza del proprio stato di benessere, il proprio vissuto e il contesto sociale e culturale di appartenenza dall'altro. I dati di adesione, pubblicati nel Rapporto breve ONS sul 2021, evidenziano, analogamente alla estensione, un gradiente Nord-Sud. L'adesione complessiva al programma mammografico è del 56,2% con importanti differenze tra macroaree (Nord 64,7%; Centro 50,2%; Sud e Isole 41,3%). La partecipazione allo screening della cervice uterina è del 39,2% con un range

che varia dal 47,8% al Nord ad un 33,4% al Centro e ad un 32,6% al Sud e Isole. Analogamente si registra per lo screening coloretale: il valore nazionale per i programmi con ricerca del sangue occulto fecale è del 38,7% con valori superiori al Nord (47,6%) rispetto al Centro (31,5%) e al Sud e Isole (23,7%). Il dato di adesione complessivo per i programmi piemontesi che prevedono l'utilizzo della rettosigmoidoscopia è stato, nel 2021, pari al 21,9%.

La questione meridionale (e non solo)

È chiaro che il raggiungimento dell'obiettivo comunitario sarà possibile solo grazie ad un aumento sostanziale dell'offerta nella macroarea Sud e Isole. Se però si vuole davvero puntare alla progressiva riduzione di mortalità (e nel caso della cervice uterina e del colon-retto a quella di incidenza) è necessario agire anche sul versante della partecipazione, dove le difficoltà sono evidenti sia al Sud e Isole che al Centro. In realtà parlare di estensione e di partecipazione facendo riferimento alla specifica macroarea non permette di analizzare le specificità dei singoli contesti. Nelle Figure 14, 15 e 16 sono riportati i valori di estensione e adesione ai programmi di screening mammografico, cervicale e coloretale delle regioni meridionali a confronto con il dato delle 3 macroaree e quello italiano. I grafici mettono in evidenza situazioni quanto mai variabili tra regioni e nell'ambito della stessa regione tra un programma e l'altro.

Per quanto riguarda lo screening mammografico, solo Molise e Sicilia sono in grado di garantire una offerta superiore al 90%, mentre Abruzzo, Basilicata, Campania, Puglia e Sardegna garantiscono l'invito rispettivamente al 60,1%, 69,1%, 53,4%, 47,3% e 50,8% della popolazione avente diritto. La Calabria è quella che si trova in situazione più critica perché di fatto non riesce a garantire il programma se non in maniera del

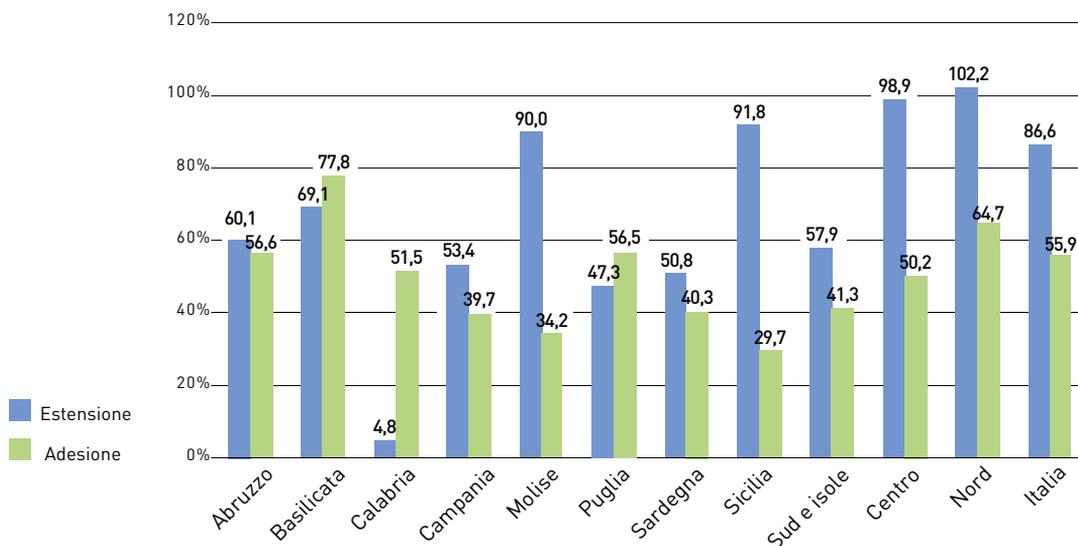


FIGURA 14. Screening mammografico: estensione e adesione nell'anno 2021. Regioni meridionali a confronto con le 3 macroaree geografiche e il livello nazionale.

tutto residuale. Anche relativamente alla partecipazione si osservano sensibili differenze, con valori più bassi in Molise (34,2%) e in Sicilia (29,7%) rispetto alle regioni che invitano meno. Questo andamento non deve destare perplessità: è verosimile che le regioni che non sono in grado di invitare tutta la popolazione avente diritto, si concentrino su quella che ha sempre partecipato e che dimostra maggiore fidelizzazione.

Come per lo screening mammografico, anche per lo screening cervicale Molise e Sicilia si confermano in grado di garantire una offerta superiore al 90%, a queste due

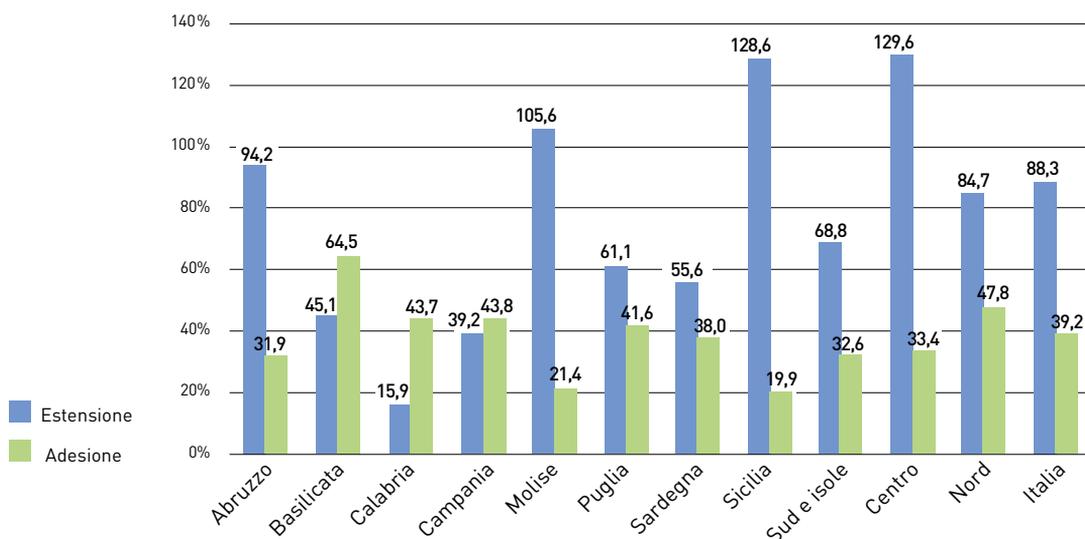


FIGURA 15. Screening cervicale: estensione e adesione nell'anno 2021. Regioni meridionali a confronto con le 3 macroaree geografiche e il livello nazionale.

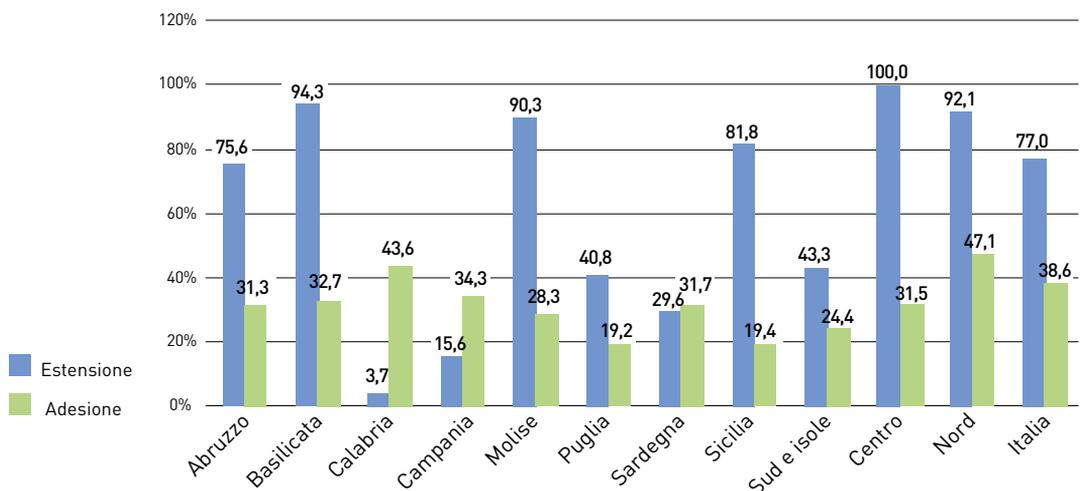


FIGURA 16. Screening coloretale: estensione e adesione nell'anno 2021. Regioni meridionali a confronto con le 3 macroaree geografiche e il livello nazionale.

regioni si affianca l'Abruzzo attestandosi al 94,2%. Puglia e Sardegna riescono ad invitare il 61,1% ed il 55,6% delle aventi diritto, mentre Basilicata, Campania e Calabria si attestano rispettivamente al 45,1%, 39,2% e 15,9%. Molise, Sicilia e Abruzzo registrano tassi di adesione più bassi (31,9%, 21,4% e 19,9% rispettivamente), mentre le regioni che invitano meno esprimono valori che fluttuano tra il 38% ed il 44%. Anche in questo caso è probabile che queste ultime regioni invitino prioritariamente la popolazione che ha già partecipato a precedenti inviti.

Per lo screening coloretale si osserva un andamento un po' diverso. Le regioni che riescono a garantire l'invito ad oltre il 90% della popolazione bersaglio sono Basilicata (94,3%) e Molise (90,3%), seguiti dalla Sicilia (81%) e dall'Abruzzo (75,6%). Puglia e Sardegna riescono ad invitare il 40,8% ed il 29,6% della popolazione target, mentre Campania e Calabria si attestano rispettivamente al 15,6% e 3,7%. Relativamente alla partecipazione valgono, almeno in parte, le stesse considerazioni operate per i due precedenti screening.

L'impatto positivo dei programmi di screening sullo stato di salute della popolazione è proporzionale alla quota di persone che si sottopongono al test di screening ("copertura"). La combinazione dei dati di estensione degli inviti e di adesione da parte della popolazione determina, nelle regioni del Sud e Isole, valori di copertura per lo più compresi tra il 20 ed il 30%, con situazioni in cui il dato è inferiore al 10%, in particolare per lo screening coloretale e in Calabria (Tab. 7). È intuitivo che in tali situazioni l'impatto dello screening sulla mortalità per lo specifico tumore nella popolazione sarà marginale.

In conclusione, se il quadro per singole macroaree attesta l'esistenza di un Paese a 2 se non 3 velocità, l'approfondimento sulle regioni meridionali ci permette di comprendere che le problematiche sono alquanto eterogenee. Il Molise, la cui popolazione è di circa 298.000 unità, invita tutta la popolazione avente diritto ai 3 programmi di screening, ma anche la Sicilia con oltre 4.800.000 di abitanti riesce a garantire una of-

TABELLA 7. Indicatore di copertura dei programmi di screening (numero di utenti che nel 2021 si sono sottoposti ai test di screening sul totale della popolazione avente diritto). Regioni meridionali a confronto con le 3 macroaree geografiche e il livello nazionale.

Regione	Screening cervicale	Screening mammografico	Screening colo-rettale
Abruzzo	30,8	33,9	23,3
Basilicata	29,2	52,1	30,8
Calabria	7,1	2,5	1,6
Campania	19,5	20,9	5,4
Molise	28,4	30,8	25,5
Puglia	26,2	26,0	7,8
Sardegna	20,1	19,5	9,4
Sicilia	25,6	26,0	15,6
ITALIA	35,2	46,3	29,4
Nord	40,8	62,7	42,9
Centro	44,0	47,8	31,1
Sud e Isole	22,3	23,2	10,4

ferta adeguata agli screening femminili e non è comunque distante dal valore accettabile anche per lo screening colorettales. In una posizione intermedia si trova l'Abruzzo che registra una maggiore sofferenza nello screening mammografico, mentre maggiori difficoltà si evidenziano in Puglia, Sardegna e Campania. Infine, la Calabria che non è in grado di garantire quanto dovuto in nessuno dei 3 programmi di screening. Le criticità sottese a questi dati sono molteplici e al contempo differenziate tra una regione e l'altra: alcune non impiegano o non hanno risorse sufficienti per garantire l'invito a tutti, altre soffrono di una scarsa partecipazione della popolazione in alcuni casi determinata dalla ridotta accessibilità ai programmi e in altri dovuta a una scarsa fiducia nel servizio o comunque ad una difficoltà nel comprendere l'importanza di sottoporsi agli screening.

Come vincere la sfida

Sebbene anche in alcune regioni del Centro vi siano problematiche di partecipazione rilevanti, la vera sfida per il raggiungimento dell'obiettivo comunitario si gioca nelle regioni meridionali. L'adozione del Programma Nazionale Equità per la Salute (PNES), il cui obiettivo è rafforzare i servizi sanitari e rendere più equo l'accesso in 7 regioni del Sud, è il contesto in cui operare per vincere questa sfida. Il programma prevede 4 aree di intervento: prendersi cura della salute mentale, garantire una maggiore copertura degli screening oncologici, mettere il genere al centro della cura e contrastare la povertà. La dotazione finanziaria complessiva è di 625 milioni di Euro. Relativamente agli screening oncologici il programma "mira ad **ampliare la base delle persone che vi aderiscono**, facendo emergere anche le persone che sfuggono all'invito e quelle che, pur invitate, non aderiscono". In sostanza "è prevista un'azione di rafforzamento della capacità dei servizi di screening, volta ad **ampliare l'offerta di punti di screening oncologici e ad aumentare la partecipazione**, attraverso l'introduzione di nuovi modelli organizzativi, la promozione di modalità comunicative efficaci e l'adeguamento delle competenze del personale".

Le indicazioni per il miglioramento

Come precedentemente menzionato, la realizzazione di un programma di screening si deve basare su solide evidenze scientifiche e la sua efficacia è massima quando sono adottati protocolli organizzativo-diagnostici adeguati ed efficienti e quando la partecipazione dei cittadini è elevata. Di seguito alcune indicazioni per il miglioramento che le regioni dovrebbero perseguire in particolare nell'ambito delle progettualità del PNES.

Innanzitutto, il programma deve poter raggiungere tutta la popolazione avente diritto: questo significa che la propria anagrafe degli assistiti deve essere completa e sempre aggiornata in modo da non "perdere" mai nessuno. Non solo, come approfondito nel Programma Equità nella Salute, devono essere adottate modalità organizzative che permettano di garantire l'invito a fasce di cittadini più vulnerabili e che non sono inserite nelle anagrafi sanitarie. Solo in questo modo si può garantire equità.

Il servizio deve essere "fruibile". Ai cittadini deve essere garantita la massima possibilità "di contatto": alla consueta lettera di invito e alla disponibilità di call center telefonici si devono affiancare anche altre modalità di contatto che sono già operative in

alcune regioni. La trasformazione digitale della sanità che prevede l'utilizzo di portali web based, di applicazioni per smart phone, di specifici social, del fascicolo sanitario elettronico può consentire ai cittadini una maggiore fruibilità del programma permettendo loro di verificare la propria situazione di invito, di spostare l'appuntamento, di chiedere informazioni. Non solo aspetti pratici, la visibilità del programma permette ai cittadini di acquisire conoscenze e di aumentare la consapevolezza del proprio stato di salute.

L'offerta deve essere capillare. Il Programma Nazionale Equità nella Salute stabilisce che si debba aumentare l'offerta dei punti di erogazione del test di screening in modo da facilitare l'accesso del cittadino. Più il servizio è centralizzato, meno il cittadino partecipa, specie se vive in aree geograficamente remote. Ormai in molte regioni sono stati attivati gli accordi con le Associazioni delle Farmacie per promuovere i programmi di screening e, nel caso dello screening del colon-retto, per gestire la fase di consegna della provetta ed eventualmente del recupero del campione. È quindi fondamentale che questi accordi diventino operativi perché la possibilità di accedere alla farmacia più vicina e con ampia disponibilità oraria facilita senz'altro la partecipazione.

Le risorse devono essere adeguate sia da un punto di vista quantitativo che qualitativo. Invitare i cittadini allo screening senza garantire un servizio capillare e tempestivo rischia di minare il rapporto di fiducia con il servizio sanitario. Lo screening invita persone asintomatiche e non è quindi pensabile che i tempi di attesa per fare il test, per avere la risposta o per fare un approfondimento diagnostico siano elevati. Non solo, il percorso deve essere ben organizzato con una presa in carico del cittadino tale per cui non sia costretto a recarsi più volte e spesso inutilmente presso il servizio. È altresì necessario che siano definiti con chiarezza requisiti tecnico-organizzativo-professionali e che questi siano omogenei tra un programma e l'altro.

Un altro elemento essenziale interno al programma è rappresentato dalla formazione degli operatori che devono essere dedicati alla attività di screening per una certa quantità del proprio tempo lavoro. Questo perché da una parte si garantisce la massima qualità del servizio e dall'altra è essenziale mettere a disposizione dei cittadini competenze adeguate a migliorare le conoscenze e la fiducia nel servizio.

Affinché la partecipazione sia elevata il programma di screening deve essere efficiente, ma si sa che questo non sempre basta. La mancata adesione può essere legata alla scarsa propensione ad aderire ad iniziative di prevenzione, per basso livello di istruzione e per specifici determinanti socio-economico-culturali. Nelle realtà dove la partecipazione è bassa sarebbe opportuno analizzare i determinanti di non adesione in modo da individuare le criticità e realizzare specifiche azioni di miglioramento, ma al di là di questo è necessario che sia potenziato e rafforzato il rapporto di collaborazione tra il programma e i Medici di Medicina Generale, che sono figure fondamentali per aumentare l'empowerment e l'engagement del cittadino. Più recentemente, in alcune realtà, sono stati predisposti accordi di collaborazione tra i programmi di screening e le Associazioni dei cittadini e di pazienti che, essendo molto radicate nei territori, possono svolgere importanti funzioni di sensibilizzazione e di facilitazione all'accesso.

Infine, la comunicazione. Affinché i cittadini comprendano l'importanza della prevenzione in generale e degli screening oncologici in particolare è necessario che siano rese disponibili informazioni comprensibili e aggiornate e che tali informazioni siano

veicolate in modo efficace. È pertanto essenziale che ogni programma di screening regionale, e se possibile aziendale, si doti di un piano di comunicazione che tenga conto dei fabbisogni conoscitivi della popolazione che risiede nel contesto in cui esso opera. Affinché tale piano sia efficace è necessario che tutti gli stakeholder coinvolti abbiano competenze di base in tema di comunicazione e che siano affiancati da esperti di comunicazione. Come previsto anche dal DPCM sul LEA del 2017, è fondamentale che il piano sia affiancato dalla periodica restituzione ai cittadini di quello che il programma ha fatto e fa indicando punti di forza e di debolezza e le azioni migliorative che si intende intraprendere. Questo processo di rendicontazione sociale non solo avvicina lo screening ai cittadini, ma permette ai cittadini stessi di esercitare una funzione propositiva sostenendo e migliorando gli interventi previsti.

BIBLIOGRAFIA

1. Nuove raccomandazioni del Consiglio Europeo sugli screening oncologici: <https://data.consilium.europa.eu/doc/document/ST-14770-2022-INIT/it/pdf>
2. Rapporto breve sul 2021: www.osservatorionazionale-screening.it.
3. Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_5029_0_file.pdf
4. Piano Oncologico Nazionale 2023-2027: https://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3291_allegato.pdf
Programma Nazionale Equità nella Salute: <https://www.pnes.salute.gov.it>

1.7 Progressi in oncologia pediatrica

Franco Locatelli, MD, PhD.

Università Cattolica del Sacro Cuore, IRCCS Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma

Nel nostro Paese, ogni anno, nella fascia di età compresa fra gli 0- e i 14 anni, vengono diagnosticati circa 1.400 nuovi casi di neoplasia (con un'incidenza pari a circa 150 nuovi casi/1.000.000 di soggetti). Altri 600-800 nuovi casi si presentano tra i 14 e i 20 anni di età. Le neoplasie più frequenti del bambino sono le leucemie acute (circa 450-500 nuove diagnosi per anno), seguite dalle neoplasie del sistema nervoso centrale. È, altresì, peculiare dell'età pediatrica la presenza di alcuni istotipi nei primi anni di vita (nel merito si pensi, per esempio al tumore di Wilms, al neuroblastoma o al retinoblastoma), mentre altre neoplasie si manifestano tipicamente nell'età adolescenziale (osteosarcoma, linfomi di Hodgkin, tumori della tiroide, i quali sono forse l'unica neoplasia con una prevalenza di genere, quello femminile). La diagnosi e il trattamento delle neoplasie dell'età pediatrica hanno corso, largamente, in Centri afferenti alla rete dell'Associazione Italiana di Ematologia e Oncologia Pediatrica (AIEOP), la quale, progressivamente nel corso degli anni, si è dotata di laboratori nazionali centralizzati di riferimento per la conferma diagnostica e la caratterizzazione delle lesioni molecolari che sottendono lo sviluppo dei tumori e che ormai sempre più importanza rivestono nella stratificazione del profilo di rischio dei tumori, anche pediatrici. L'importanza di sviluppare programmi di diagnosi e trattamento specifici per la popolazione pediatrica e adolescenziale si è progressivamente affermata nel tempo. Esistono, infatti, dati chiari che indicano come l'outcome degli adolescenti trattati con protocolli pediatrici in strutture pediatriche tenda a essere più favorevole rispetto a quello dei pazienti di pari età trattati in strutture dell'adulto nel contesto di protocolli non specificatamente disegnati sull'età pediatrica.

È indiscutibile che il trattamento dei tumori pediatrici rappresenta uno dei maggiori successi della medicina moderna.

Nel corso degli anni, infatti, abbiamo assistito a un marcatissimo aumento dei tassi di sopravvivenza per i bambini affetti da queste malattie, passando dal 30% circa negli anni '60 all'80% nell'ultimo decennio¹. Si stima oggi che un ventenne ogni 800 sia un soggetto guarito da una neoplasia sofferta nell'età pediatrica. I progressi nelle metodologie d'approccio diagnostico hanno portato a una migliore comprensione dei meccanismi alla base dello sviluppo dei tumori pediatrici, ponendo le basi per l'adozione di trattamenti personalizzati. Trattamento personalizzato in oncoematologia pediatrica vuol dire non soltanto sviluppare strategie che consentano di aggredire specifici bersagli molecolari, ma anche consentire una migliore stratificazione del rischio dei pazienti al fine di modulare l'intensità dei trattamenti. L'esempio più calzante è rappresentato dall'analisi della malattia residua minima e delle alterazioni molecolari a significato prognostico nelle leucemie acute linfoide e mieloidi del bambino; queste valutazioni rappresentano oggi uno strumento di monitoraggio imprescindibile per guidare il trattamento, ma anche per monitorare la risposta ai trattamenti^{2,3}.

La possibilità di stratificare i pazienti in base al rischio di ricaduta ha consentito nel tempo di sviluppare protocolli, frequentemente condotti nell'ambito di collaborazioni

internazionali (elemento connotante peculiarmente l'età pediatrica ove, per la relativa rarità della patologia, numerosi sono gli esempi di protocolli condotti non solo in ambito continentale, ma, addirittura, internazionale), che assicurino tassi di guarigione sempre più alti, al tempo stesso riducendo gli effetti collaterali a lungo termine legati ai trattamenti oncologici in età pediatrica. Sempre maggior rilievo, infatti, nella pratica clinica, riveste la riduzione delle dosi di alcuni farmaci gravati da tossicità a lungo termine, quali per esempio le antracicline notoriamente associate a cardiotoxicità, nonché le dosi di radioterapia, consentendo, in casi selezionati di ridurre la quantità di radiazioni, come è stato proposto per i medulloblastomi WNT, oppure, come accade in alcune forme di linfoma di Hodgkin, di adottare protocolli che non utilizzino la radioterapia⁴.

Al tempo stesso, la conoscenza dei bersagli molecolari, ha consentito, in selezionate patologie, l'adozione di protocolli chemo-free. L'esempio più eclatante di questa rivoluzione medica è rappresentato dalla leucemia acuta promielocitica, ove, oggi, grazie alla combinazione di arsenico tri-ossido e acido tutto-trans retinoico si riescono a guarire definitivamente quasi tutti i pazienti affetti dalla patologia⁵.

Il cambio di passo nella diagnosi e nel trattamento dei tumori pediatrici è stato anche formalmente segnato dalle più recenti edizioni delle classificazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO)⁶. Nel 2021, è stata, inoltre, formulata una nuova classificazione dedicata ai tumori cerebrali pediatrici⁷, i quali sono stati separati rispetto ai tumori dell'adulto, suggellando l'evidenza scientifica che le neoplasie che colpiscono il bambino sono differenti rispetto alla "controparte" dell'adulto.

Gli sforzi degli oncoematologi pediatri, in sintesi, si stanno rivolgendo verso due punti cardine rappresentati dall'aumento dei tassi di guarigione grazie all'utilizzo di nuovi approcci terapeutici, riducendo, al tempo stesso, le sequele a lungo termine ben note in questa popolazione di pazienti.

Terapie a bersaglio molecolare

Nei moderni protocolli di trattamento, l'individuazione di specifici marcatori genetici è cruciale per guidare le decisioni terapeutiche. Il vero vantaggio nell'individuazione di queste specifiche alterazioni molecolari risiede nella possibilità di utilizzare farmaci mirati che agiscono proprio sulle anomalie genetiche che guidano la crescita del tumore. Un esempio noto è rappresentato dagli inibitori delle tirosin-chinasi, che hanno permesso di ottenere maggiori probabilità di cura nel trattamento delle leucemie acute o croniche positive per il cromosoma Philadelphia^{8,9}. Allo stesso modo, gli inibitori di FLT3 vengono utilizzati nelle leucemie mieloidi acute pediatriche con alterazioni molecolari coinvolgenti questo gene. Partendo da inibitori meno selettivi, quale il sorafenib, che ha dimostrato di migliorare la sopravvivenza senza eventi e di ridurre il rischio di recidiva, sono in corso sperimentazioni con inibitori più selettivi e di più recente generazione di FLT3 quali midostaurina, quizartinib e gilteritinib¹⁰.

È importante sottolineare che le stesse alterazioni molecolari possono essere riscontrate in diversi tipi di tumore, il che significa che lo stesso inibitore può essere efficace nel trattamento di diverse patologie. Un esempio significativo è rappresentato dalle alterazioni molecolari che coinvolgono il pathway delle MAP-chinasi, riscontrabili in diverse neoplasie pediatriche comuni. Gli inibitori di BRAF e di MEK

sono attualmente utilizzati in diversi protocolli di trattamento o in real-world in diverse patologie quali l'istiocitosi a cellule di Langerhans, i gliomi di basso grado e i neurofibromi plessiformi e nei gliomi pediatrici a basso grado con mutazioni in questa proteina¹¹⁻¹⁵.

Immunoterapia e terapia cellulare e genica

Recentemente, sono stati sviluppati nuovi trattamenti che sfruttano l'attivazione del sistema immunitario del paziente per combattere il cancro. Oltre ai consolidati trattamenti con anticorpi monoclonali, come il rituximab utilizzato con successo nel trattamento dei linfomi non-Hodgkin a cellule B e il dinutuximab beta che ha migliorato la prognosi nel neuroblastoma ad alto rischio, negli ultimi anni sono state implementate nuove strategie coronate da significativo successo^{16,17}. Un approccio efficace è l'uso di anticorpi monoclonali coniugati a farmaci citotossici, che si sono dimostrati efficaci nel trattamento di diverse neoplasie pediatriche comuni. Ad esempio, l'inotuzumab ozogamicin, un anticorpo monoclonale umanizzato anti-CD22 coniugato alla calicheamicina, è stato testato nel trattamento della leucemia linfoblastica acuta a cellule B. Risultati promettenti sono stati osservati sia negli adulti che nei bambini, con tassi di remissione e sopravvivenza migliori rispetto alla chemioterapia standard¹⁸⁻²⁰. Allo stesso modo, il gentuzumab ozogamicin, un anticorpo coniugato diretto contro la molecola CD33, è stato efficace in combinazione con chemioterapia nel trattamento delle leucemie acute mieloidi pediatriche²¹⁻²³. Il brentuximab vedotin, un altro anticorpo coniugato anti-CD30, si è dimostrato efficace nel trattamento dei linfomi di Hodgkin e dei linfomi anaplastici a grandi cellule in età pediatrica sia come terapia di prima linea che di seconda linea²⁴⁻²⁶. Gli anticorpi bispecifici, come blinatumumab, sono in grado di legarsi sia alle cellule T che alle cellule B, così attivando la distruzione delle cellule tumorali. L'utilizzo di blinatumumab nei bambini affetti da leucemia linfoblastica acuta refrattaria o recidivata ha migliorato la prognosi rispetto alla sola chemioterapia^{27,28}.

La vera rivoluzione nel trattamento dei tumori negli ultimi anni è stata l'introduzione delle CAR-T cells nella pratica clinica.

Queste cellule T linfocitarie sono geneticamente modificate per esprimere un recettore antigenico chimerico (CAR) che riconosce specifici antigeni sulle cellule tumorali. L'utilizzo delle CAR-T cells contro il CD19 ha dimostrato un'impressionante efficacia nel trattamento delle leucemie linfoblastiche acute B pediatriche, con un tasso di remissione completa dell'81% con Event Free Survival (EFS) e Overall Survival (OS) a 12 mesi rispettivamente del 50% e del 76%²⁹. Questo successo ha stimolato la ricerca internazionale nello sviluppo di costrutti CAR-T per diverse neoplasie, con l'Italia in prima linea. Recentemente, uno studio italiano ha dimostrato l'efficacia del trattamento con CAR-T cells anti-GD2 nei bambini affetti da neuroblastoma refrattario o recidivato, aprendo la strada all'utilizzo di questa terapia anche nei tumori solidi³⁰. Sono stati osservati risultati promettenti con le cellule CAR T dirette contro il disialganglioside GD2 anche nel trattamento di tumori altamente aggressivi, quali i gliomi diffusi della linea mediana H3K27M-alterati³¹.

Non da ultimo sono da citare altri approcci di terapia genica e di genome editing che utilizzano sistemi altamente innovativi di ingegnerizzazione quali il CRISPR/Cas9

nel trattamento di patologie ematologiche del bambino quali la drepanocitosi e la talassemia³²: questi risultati hanno posto le basi per approcci analoghi nel trattamento delle neoplasie.

Conclusioni

I progressi nell'oncologia pediatrica hanno trasformato radicalmente l'approccio alla diagnosi e al trattamento dei tumori nei bambini. Le terapie mirate e l'immunoterapia sono solo alcuni degli sviluppi che hanno portato a miglioramenti significativi in termini di sopravvivenza e qualità di vita. I promettenti risultati dell'immunoterapia e delle terapie mirate richiedono ulteriori studi per valutare la loro efficacia come trattamento di prima linea.

BIBLIOGRAFIA

1. Erdmann F, et al. Childhood cancer: Survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. *Cancer Epidemiol.* 2021 Apr;71(Pt B):101733.
2. Michael J Borowitz ET AL., Clinical significance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia and its relationship to other prognostic factors: a Children's Oncology Group study. *Blood.* 2008 Jun;111(12):5477-85.
3. Shawn H. R. Lee, et al. Genetic Alterations in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Interactions with Clinical Features and Treatment Response. *Cancers.* 2021 Aug; 13(16): 4068.
4. Mauz-Körholz C, et al. Response-adapted omission of radiotherapy in children and adolescents with early-stage classical Hodgkin lymphoma and an adequate response to vincristine, etoposide, prednisone, and doxorubicin (EuroNet-PHL-C1): a titration study. *Lancet Oncol.* 2023 Mar;24(3):252-261.
5. Ma YF, et al. Oral arsenic and retinoic acid for high-risk acute promyelocytic leukemia. *J Hematol Oncol.* 2022 Oct 18;15(1):148.
6. Pfister SM, et al. A Summary of the Inaugural WHO Classification of Pediatric Tumors: Transitioning from the Optical into the Molecular Era. *Cancer Discov.* 2022 Feb;12(2):331-355.
7. Louis DN, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol.* 2021 Aug 2;23(8):1231-1251.
8. Tran TH, et al. Ph-like acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):561-566.
9. Hijjiya N, et al. How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood.* 2019 May 30;133(22):2374-2384.
10. Pollard JA, et al. Sorafenib in Combination with Standard Chemotherapy for Children with High Allelic Ratio FLT3/ITD+ AML Improves Event-Free Survival and Reduces Relapse Risk: A Report from the Children's Oncology Group Protocol AAML1031. *Blood* 2019; 134 (Supplement_1): 292.
11. Del Bufalo F, et al. BRAF V600E Inhibitor (Vemurafenib) for BRAF V600E Mutated Low Grade Gliomas. *Front Oncol.* 2018 Nov 14;8:526.
12. Evseev D, et al. Vemurafenib combined with cladribine and cytarabine results in durable remission of pediatric BRAF V600E-positive LCH. *Blood Adv.* 2023 May 22:bloodadvances.2022009067.
13. Donadieu J, et al. Vemurafenib for Refractory Multisystem Langerhans Cell Histiocytosis in Children: An International Observational Study. *J Clin Oncol.* 2019 Nov 1;37(31):2857-2865.
14. de Blank PMK, et al MEK inhibitors for neurofibromatosis type 1 manifestations: Clinical evidence and consensus. *Neuro Oncol.* 2022 Nov 2;24(11):1845-1856. .
15. Fangusaro J, et al. A phase II trial of selumetinib in children with recurrent optic pathway and hypothalamic low-grade glioma without NF1: a Pediatric Brain Tumor Consortium study. *Neuro Oncol.* 2021 Oct 1;23(10):1777-1788.
16. Minard-Colin V, et al. Rituximab for High-Risk, Mature B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma in Children. *N Engl J Med.* 2020 Jun 4;382(23):2207-2219.

17. Yu AL, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010 Sep 30;363(14):1324-34.
18. Kantarjian HM, et al. Inotuzumab Ozogamicin versus Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2016 Aug 25;375(8):740-53.
19. Bhojwani D, et al. Inotuzumab ozogamicin in pediatric patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia*. 2019 Apr;33(4):884-892.
20. Pennesi E, et al. Inotuzumab ozogamicin as single agent in pediatric patients with relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia: results from a phase II trial. *Leukemia*. 2022 Jun;36(6):1516-1524.
21. Gamis AS, et al. Gemtuzumab ozogamicin in children and adolescents with de novo acute myeloid leukemia improves event-free survival by reducing relapse risk: results from the randomized phase III Children's Oncology Group trial AAML0531. *J Clin Oncol*. 2014 Sep 20;32(27):3021-32.
22. Pollard JA, et al. Gemtuzumab Ozogamicin Improves Event-Free Survival and Reduces Relapse in Pediatric KMT2A-Rearranged AML: Results From the Phase III Children's Oncology Group Trial AAML0531. *J Clin Oncol*. 2021 Oct 1;39(28):3149-3160.
23. Tarlock K, et al. Gemtuzumab Ozogamicin Reduces Relapse Risk in FLT3/ITD Acute Myeloid Leukemia: A Report from the Children's Oncology Group. *Clin Cancer Res*. 2016 Apr 15;22(8):1951-7.
24. Castellino SM, et al. Brentuximab Vedotin with Chemotherapy in Pediatric High-Risk Hodgkin's Lymphoma. *N Engl J Med*. 2022 Nov 3;387(18):1649-1660.
25. Lowe EJ, et al. Brentuximab vedotin in combination with chemotherapy for pediatric patients with ALK+ ALCL: results of COG trial ANHL12P1. *Blood*. 2021 Jul 1;137(26):3595-3603.
26. Locatelli F, et al. Brentuximab vedotin for paediatric relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma and anaplastic large-cell lymphoma: a multicentre, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Haematol*. 2018 Oct;5(10):e450-e461.
27. Locatelli F, et al. Effect of Blinatumomab vs Chemotherapy on Event-Free Survival Among Children With High-risk First-Relapse B-Cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021 Mar 2;325(9):843-854.
28. Locatelli F, et al. Blinatumomab in pediatric relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: RIALTO expanded access study final analysis. *Blood Adv*. 2022 Feb 8;6(3):1004-1014.
29. Maude SL, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N Engl J Med*. 2018 Feb 1;378(5):439-448.
30. Del Bufalo F, et al. GD2-CART01 for Relapsed or Refractory High-Risk Neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2023 Apr 6;388(14):1284-1295.
31. Majzner RG, et al. GD2-CAR T cell therapy for H3K27M-mutated diffuse midline gliomas. *Nature*. 2022 Mar;603(7903):934-941.
32. Tasan I, et al. Use of Genome Editing Tools to Treat Sickle Cell Disease. *Hum Genet*. 2016 Sep; 135(9): 1011-1028.

2 Non solo numeri

2.1 Miglioramenti nella mortalità per tumore in Italia: morti oncologiche evitate dal 2007 al 2019

Diego Serraino¹, Silvia Rossi¹, Luigino Dal Maso¹, Eva Negri², Lucia Fratino³, Lucia Mangone⁴, Massimo Di Maio⁵, Barbara Marinelli⁶, Carlo La Vecchia⁶

¹SOC Epidemiologia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano

²Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università di Bologna

³Divisione di Oncologia Medica e dei Tumori Immunocorrelati, Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano

⁴Unità di Epidemiologia, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia

⁵Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino

⁶Dipart. Di Scienze Cliniche e Salute Pubblica, Università degli Studi di Milano ("La Statale")

Introduzione

A partire dal 1980, molti studi epidemiologici che hanno analizzato dati tratti dalle statistiche correnti hanno documentato una diminuzione della mortalità oncologica negli Stati Uniti e in vari Paesi Europei, inclusa l'Italia (Bosetti C. et al. 2013) (Cha-tenoud L. et al. 2014). Sebbene con differenze legate alla sede o al tipo di tumore, complessivamente l'andamento favorevole è stato registrato in entrambi i sessi per patologie neoplastiche ad alta incidenza, quali i tumori della prostata, della mammella, del colon-retto e dello stomaco e per il tumore del polmone e gli altri tumori legati al tabacco negli uomini. Tuttavia, per i tumori del polmone nelle donne e del pancreas in entrambi i sessi, aumenti nei tassi di mortalità sono stati registrati sin dagli anni '90 (Arfè A. et al 2011).

Al fine di mettere in evidenza i progressi compiuti dalla oncologia italiana per quanto riguarda la mortalità specifica (e le aree dove i progressi sono ancora limitati) questo contributo ha confrontato, oltre al tasso di mortalità aggiustato per età, il numero osservato di morti oncologiche in Italia nel periodo 2007-2019 rispetto al numero atteso basato sui tassi di mortalità sesso, età e tipo specifici per gli anni 2003-2006. Al contrario dei tassi di mortalità, il numero assoluto dei decessi oncologici offre una prospettiva più immediata di comprensione per evidenziare i cambiamenti avvenuti nel corso di qualche decennio nella mortalità oncologica.

Metodi

Per le analisi statistiche sono stati utilizzati i dati di mortalità individuali anonimi su base regionale e i dati della popolazione residente per sesso, età in quinquenni e anno forniti dall'ISTAT per gli anni dal 2003 al 2019 (www.istat.it/mortalità). Oltre alle cause di morte oncologiche, sono state utilizzate informazioni relative all'anno di decesso, al sesso e all'età al decesso. Il numero atteso di morti è stato calcolato per ciascun anno dal 2007 al 2019 negli uomini e donne separatamente, per tutti i tumori complessivamente, e per alcune sedi di particolare interesse: mammella, ovaio, prostata, polmone, colon-retto, stomaco, pancreas, melanoma, linfomi non-Hodgkin e leucemie. A tal fine, per le morti degli anni 2003-2006 sono stati calcolati i tassi medi di mortalità sesso, età e tipo specifici. Tali tassi sono stati applicati alla popolazione corrispondente per sesso ed età degli anni successivi, ottenendo il numero di morti attese negli uomini e donne per ogni anno, per fascia d'età e tipo di tumore.

Il numero di morti attese ottenuto con la procedura sopra descritta è stato quindi confrontato con il corrispondente (i.e., per sesso, anno, età e tipo) numero di morti osservate. La differenza tra le morti osservate e quelle attese rappresenta il numero di morti in difetto (i.e., morti evitate) o in eccesso se i tassi di mortalità negli anni dal 2007 al 2019 fossero rimasti costanti rispetto ai tassi medi degli anni 2003 e 2006.

Nelle tabelle e nelle figure, le morti evitate sono espresse con un numero negativo quando si sono verificati meno decessi di quelli attesi, mentre un numero positivo indica un eccesso di morti osservate rispetto alle attese. Nelle tabelle vengono riportati i numeri assoluti sia delle morti evitate che di quelle in eccesso come somma di tutte le fasce di età con le corrispondenti percentuali relative rispetto al numero atteso.

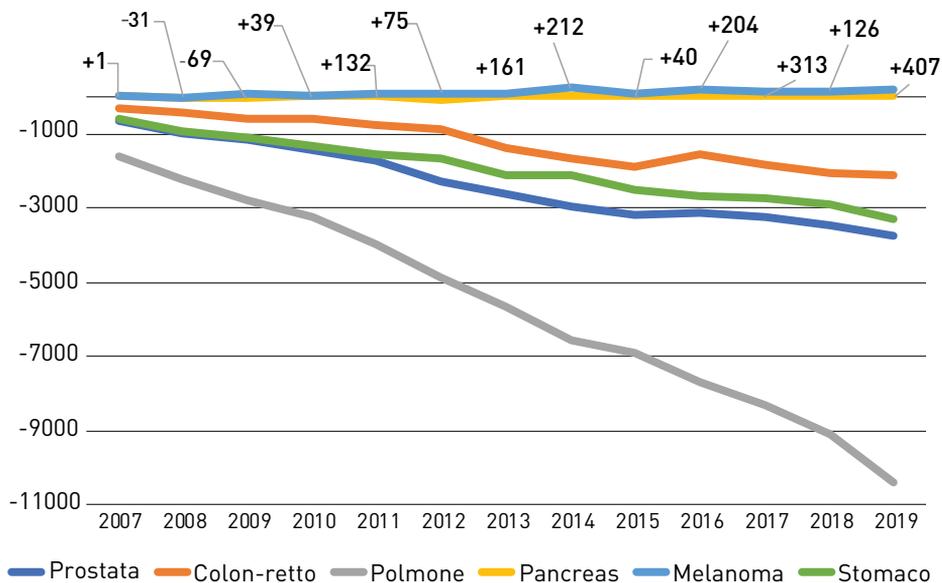
Risultati

Come descritto nella Tabella 8 e nella Tabella 9, sia negli uomini che nelle donne italiane il numero osservato per morti causate da tutti i tumori nel loro complesso è stato ogni anno, dal 2007 al 2019, inferiore al numero atteso rispetto ai tassi medi del 2003-2006.

Negli uomini (Tab. 8), nel periodo 2007-2019 per tutte le sedi tumorali insieme sono state stimate in 206.238 le morti in meno rispetto a quelle attese, equivalente a una diminuzione del 14,4% delle morti oncologiche in tutto il periodo. Il numero di morti oncologiche evitate è passato da 4.143 nel 2007 a 28.952 nel 2019 (-23,5% rispetto al numero atteso) (Tab. 8). I maggiori vantaggi in termini di morti oncologiche maschili evitate in tutto l'arco temporale 2007-2019 sono stati documentati per i tumori del polmone (-73.397 morti; -18,7%), della prostata (-30.745 decessi; -24,1%), dello stomaco (-25.585 morti; -25,7%) e del colon-retto (-16.188 morti, -10,8%). Un numero inferiore di morti rispetto a quello atteso è stato documentato anche per i tumori ematologici, -4,4% per quanto riguarda i linfomi non-Hodgkin, e -8,2% per le leucemie (Tab. 8). Viceversa, per i tumori del pancreas e per il melanoma il numero di morti osservate è risultato superiore a quello atteso: dal 2007 al 2019 ci sono state 1.344 morti in più rispetto al numero atteso (+1,9%) per il tumore del pancreas e 1.256 morti in più (+9,5%) per il melanoma cutaneo (Tab. 8).

Nelle donne (Tab. 9), nel periodo 2007-2019 per tutte le sedi tumorali insieme sono state stimate in 62.233 le morti in meno rispetto a quelle attese, equivalente a una

A Uomini



B Donne

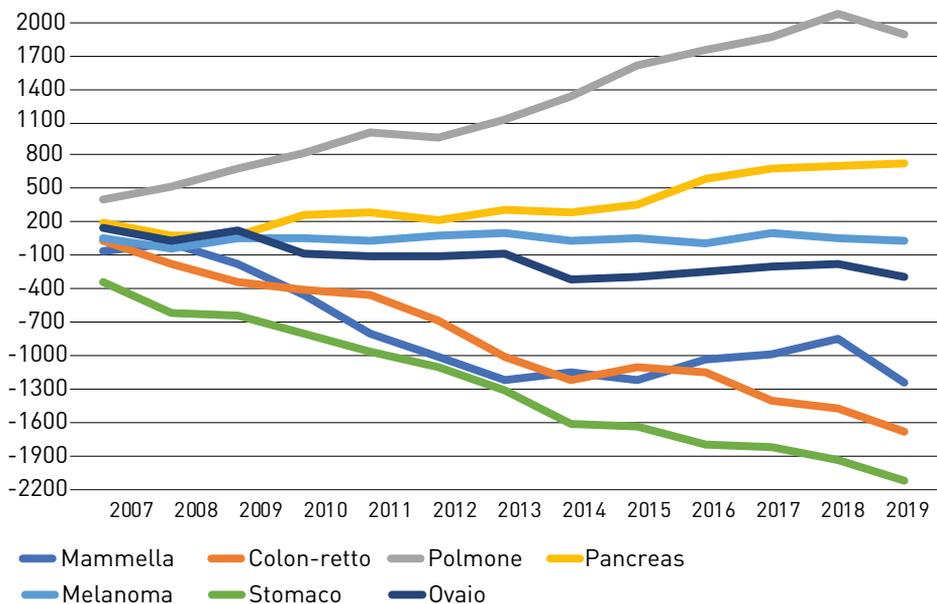


FIGURA 17. Differenza tra numero di morti osservate nel 2007-2019 e attese per sedi selezionate, sesso e anno di morte.

Anno morte	Tutti		Prostata		Colon-retto		Polmone	
	N.	(%)	N.	(%)	N.	(%)	N.	(%)
2007	-4.143	-4,3%	-677	-8,3%	-346	-3,4%	-1.596	-5,9%
2008	-6.009	-6,0%	-985	-11,7%	-422	-4,1%	-2.220	-8,1%
2009	-7.359	-7,2%	-1.189	-13,7%	-579	-5,5%	-2.803	-10,0%
2010	-9.281	-8,9%	-1.432	-16,0%	-623	-5,8%	-3.245	-11,3%
2011	-11.566	-10,9%	-1.741	-18,8%	-793	-7,2%	-3.994	-13,7%
2012	-13.087	-12,1%	-2.302	-24,0%	-906	-8,0%	-4.885	-16,4%
2013	-16.082	-14,6%	-2.627	-26,7%	-1.378	-12,0%	-5.647	-18,7%
2014	-17.774	-15,8%	-2.942	-29,1%	-1.656	-14,1%	-6.598	-21,5%
2015	-20.127	-17,5%	-3.207	-30,8%	-1.900	-15,8%	-6.903	-22,1%
2016	-21.702	-18,6%	-3.131	-29,3%	-1.559	-12,8%	-7.671	-24,2%
2017	-24.041	-20,2%	-3.254	-29,7%	-1.846	-14,8%	-8.325	-25,8%
2018	-26.115	-21,6%	-3.472	-31,1%	-2.070	-16,4%	-9.129	-27,9%
2019	-28.952	-23,5%	-3.785	-33,0%	-2.110	-16,4%	-10.384	-31,3%
Tutti	-206.238	-14,4%	-30.745	-24,1%	-16.188	-10,8%	-73.397	-18,7%

TABELLA 8. Numero di morti oncologiche in Italia nel 2007-2019 in confronto al 2003-2006: uomini.

Anno morte	Tutti		Mammella		Ovaio		Colon-retto		Polmone	
	N.	(%)	N.	(%)	N.	(%)	N.	(%)	N.	(%)
2007	-614	-0,9%	-55	-0,5%	139	4,5%	36	0,4%	406	5,7%
2008	-1.233	-1,7%	17	0,1%	43	1,3%	-142	-1,6%	513	7,1%
2009	-1.365	-1,8%	-181	-1,5%	129	4,0%	-344	-3,9%	692	9,4%
2010	-2.500	-3,3%	-460	-3,7%	-76	-2,3%	-410	-4,5%	811	10,9%
2011	-3.420	-4,5%	-805	-6,3%	-100	-3,0%	-451	-4,9%	1.007	13,3%
2012	-4.193	-5,4%	-1.005	-7,7%	-108	-3,2%	-685	-7,2%	971	12,7%
2013	-5.279	-6,7%	-1.231	-9,3%	-95	-2,8%	-1.017	-10,6%	1.120	14,4%
2014	-6.022	-7,5%	-1.148	-8,6%	-308	-9,0%	-1.230	-12,6%	1.336	17,0%
2015	-5.923	-7,3%	-1.222	-9,0%	-283	-8,1%	-1.096	-11,0%	1.606	20,2%
2016	-6.964	-8,5%	-1.046	-7,7%	-245	-7,0%	-1.150	-11,4%	1.743	21,7%
2017	-7.539	-9,1%	-980	-7,1%	-204	-5,8%	-1.410	-13,8%	1.857	22,9%
2018	-7.834	-9,3%	-860	-6,2%	-178	-5,0%	-1.485	-14,4%	2.074	25,4%
2019	-9.346	-11,0%	-1.247	-8,9%	-300	-8,3%	-1.682	-16,1%	1.900	23,0%
Tutti	-62.233	-6,1%	-10.223	-6,0%	-1.585	-3,6%	-11.067	-8,9%	16.036	16,0%

TABELLA 9. Numero di morti oncologiche in Italia nel 2007-2019 in confronto al 2003-2006: donne.

Pancreas		Melanoma		Stomaco		Linfomi non Hodgkin		Leucemie, tutte	
N	(%)	N.	(%)	N	(%)	N	(%)	N.	(%)
1	0,0%	8	0,8%	-611	-9,1%	2	0,1%	-39	-1,2%
-65	-1,3%	-32	-3,4%	-927	-13,5%	-13	-0,6%	39	1,2%
-69	-1,4%	92	9,7%	-1.088	-15,5%	-27	-1,1%	-106	-3,1%
49	1,0%	39	4,0%	-1.345	-18,8%	-101	-4,0%	-289	-8,3%
132	2,6%	69	7,0%	-1.565	-21,3%	-151	-5,9%	-276	-7,8%
-78	-1,5%	75	7,5%	-1.697	-22,6%	-175	-6,6%	-139	-3,8%
161	3,0%	92	9,1%	-2.122	-27,7%	-206	-7,7%	-301	-8,1%
-7	-0,1%	212	20,6%	-2.117	-27,1%	-152	-5,6%	-465	-12,3%
40	0,7%	93	8,9%	-2.498	-31,3%	-180	-6,5%	-438	-11,4%
241	4,3%	205	19,3%	-2.664	-32,8%	-121	-4,3%	-483	-12,4%
313	5,5%	120	11,1%	-2.758	-33,3%	-184	-6,4%	-511	-12,9%
219	3,8%	127	11,7%	-2.909	-34,6%	-109	-3,8%	-429	-10,6%
407	7,0%	155	14,1%	-3.285	-38,4%	-104	-3,5%	-485	-11,8%
1.344	1,9%	1.256	9,5%	-25.585	-25,7%	-1.521	-4,4%	-3.922	-8,2%

Pancreas		Melanoma		Stomaco		Linfomi NH		Leucemie	
N.	(%)	N.	(%)	N.	(%)	N.	(%)	N.	(%)
198	4,1%	52	7,7%	-327	-6,9%	-208	-9,0%	-84	-3,2%
73	1,5%	-33	-4,8%	-611	-12,6%	-184	-7,8%	-141	-5,2%
86	1,7%	48	6,9%	-634	-12,8%	-182	-7,6%	-109	-3,9%
274	5,3%	55	7,7%	-797	-15,8%	-301	-12,4%	-139	-5,0%
293	5,6%	37	5,2%	-963	-18,6%	-276	-11,2%	-145	-5,1%
228	4,3%	74	10,2%	-1.097	-20,8%	-326	-13,1%	-135	-4,7%
306	5,6%	102	13,9%	-1.314	-24,4%	-384	-15,2%	-250	-8,5%
278	5,1%	29	3,9%	-1.624	-29,6%	-404	-15,7%	-239	-8,0%
365	6,5%	58	7,8%	-1.643	-29,5%	-440	-16,9%	-398	-13,2%
586	10,4%	8	1,0%	-1.812	-32,2%	-409	-15,6%	-323	-10,6%
690	12,1%	109	14,2%	-1.824	-31,9%	-428	-16,2%	-304	-9,8%
700	12,2%	53	6,9%	-1.950	-33,8%	-507	-19,1%	-347	-11,2%
740	12,7%	38	4,9%	-2.128	-36,5%	-533	-19,8%	-424	-13,5%
4.816	6,9%	629	6,6%	-16.724	-24,1%	-4.582	-14,0%	-3.038	-8,0%

diminuzione del 6,1% delle morti oncologiche in tutto il periodo. Il numero di morti oncologiche evitate è passato da 614 (-0,9%) nel 2007 a 9.346 (-11,0%) nel 2019 (Tab. 9). I maggiori vantaggi in termini di morti oncologiche femminili evitate in tutto l'arco temporale 2007-2019 sono stati documentati per i tumori dello stomaco (-16.724 morti; -24,1%), del colon-retto (-11.067 morti, -8,9%), e della mammella (-10.223; -6,0%). Un numero inferiore di morti rispetto a quello atteso è stato documentato anche per il tumore dell'ovaio (-3,6%) e per i tumori ematologici: -14,0% per quanto riguarda i linfomi non-Hodgkin, e -8,0% per le leucemie (Tab. 9). Viceversa, per i tumori del polmone, del pancreas e per il melanoma il numero di morti osservate è risultato superiore a quello atteso: dal 2007 al 2019 ci sono state 16.036 morti in più dell'atteso per il tumore del polmone (+16,0%), 4.816 morti in più (+6,9%) per il tumore del pancreas, e 629 morti in più (+6,6%) per il melanoma cutaneo (Tab. 9).

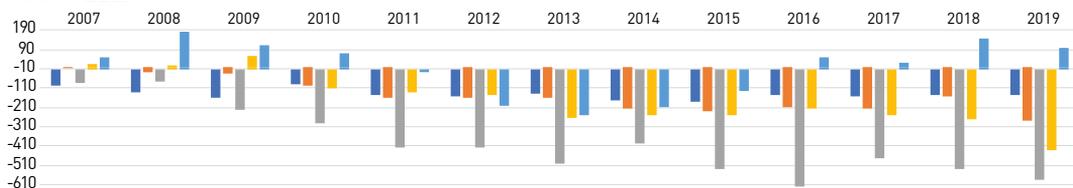
I diversi andamenti 2007-2019 del rapporto tra morti osservate e attese nei due sessi sono illustrati nella Figura 17 (Fig. 17A per gli uomini; Fig. 17B per le donne) per i tumori della prostata, mammella, ovaio, polmone, colon-retto, stomaco e pancreas. Come si può osservare dai due grafici, la maggior differenza riguarda il tumore del polmone, con il maggior numero di morti evitate negli uomini, e il maggior numero di morti in eccesso nelle donne. Per i tumori del colon-retto e mammella (oggetto di screening organizzati) un numero di morti inferiori all'atteso è stato osservato a partire dal 2010 nelle donne e dal 2013 negli uomini (Fig. 17).

Nelle donne al di sotto dei 45 anni di età alla morte, un numero di morti osservate superiore a quello atteso è stato notato per il tumore della mammella (tra il 2007 e il 2010 e tra il 2016 e il 2019), e per il tumore del colon-retto nel 2007 nelle donne over 74 (Fig. 18). Sempre nelle donne, un eccesso di morti per tumore del polmone è costantemente emerso in quelle di 55 o più anni di età, al contrario di quanto osservato tra gli uomini di ogni età. Eccessi nel numero di morti a ogni età sono stati osservati per il tumore del pancreas, con la esclusione della fascia 55-64 anni negli uomini (Fig. 18). Relativamente alla morte per linfomi non-Hodgkin, un numero di morti maggiore dell'atteso è stato notato negli uomini di età maggiore o uguale a 75 anni (Fig. 18). Relativamente alla mortalità per melanoma, eccessi marcati sono stati registrati negli uomini di 75 o più anni a partire dal 2012 – un dato documentato anche nelle donne sebbene in maniera inferiore rispetto agli uomini. Il numero di morti per tumore dello stomaco è risultato costantemente inferiore all'atteso per anno, età e sesso, mentre un numero di morti superiore all'atteso è stato documentato nelle donne con tumore dell'ovaio di età compresa tra i 64 e i 75 anni (Fig. 18).

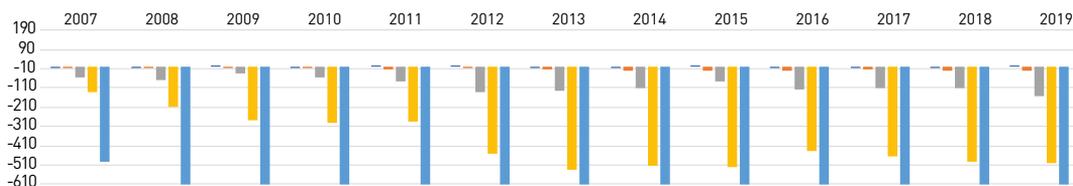
Discussione

Questo aggiornamento al 2019 della mortalità oncologica in Italia, finalizzato a mettere in evidenza successi e aree dove i miglioramenti sono ancora parziali ha confermato, in linea generale, gli andamenti favorevoli registrati a partire dalla fine degli anni '80. Nel complesso, tra il 2007 e il 2019 in Italia sono state evitate 268.471 morti oncologiche rispetto a quanto atteso sulla base dei tassi di mortalità del periodo 2003-2006, in particolare una riduzione del 14,4% delle morti oncologiche attese negli uomini e una riduzione del 6,1% delle morti oncologiche attese nelle donne.

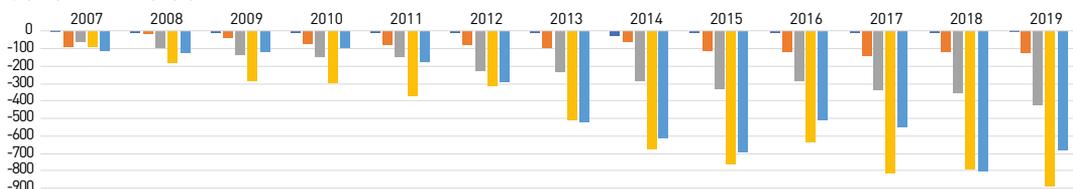
MAMMELLA



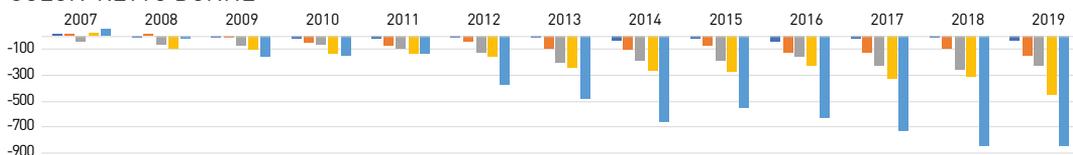
PROSTATA



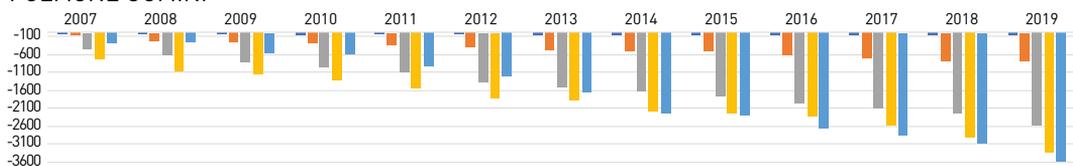
COLON RETTO UOMINI



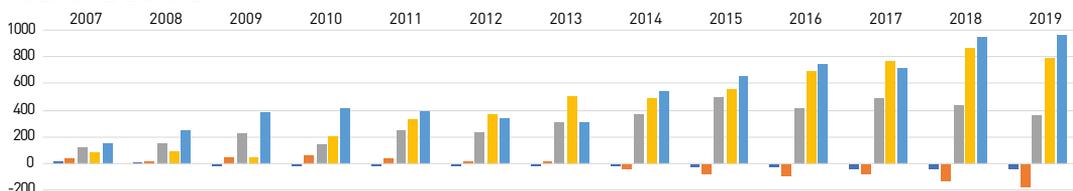
COLON-RETTO DONNE



POLMONE UOMINI



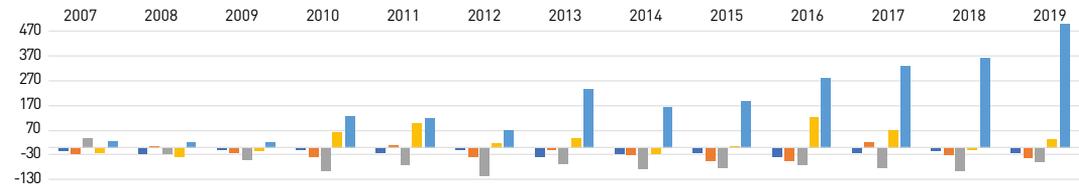
POLMONE DONNE



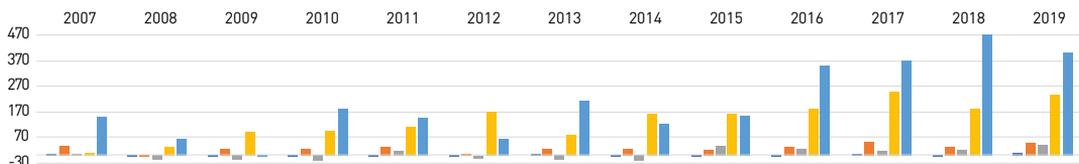
■ 30 - 44 anni ■ 45 - 54 anni ■ 55 - 64 anni ■ 65 - 74 anni ■ 75+ anni

FIGURA 18. Segue

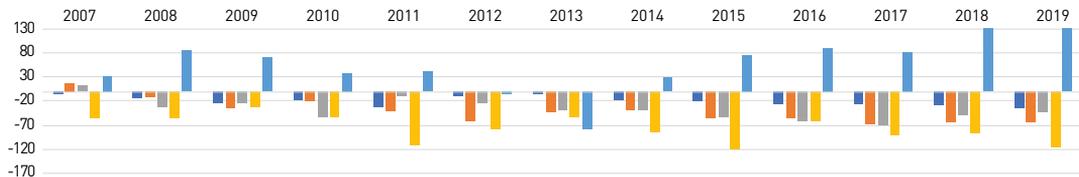
PANCREAS UOMINI



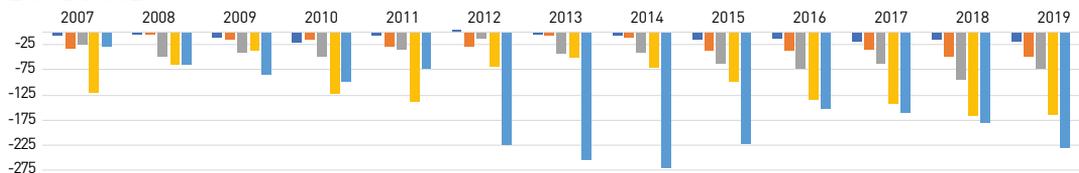
PANCREAS DONNE



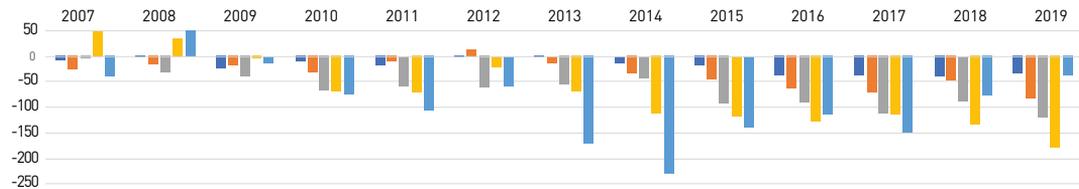
LNH UOMINI



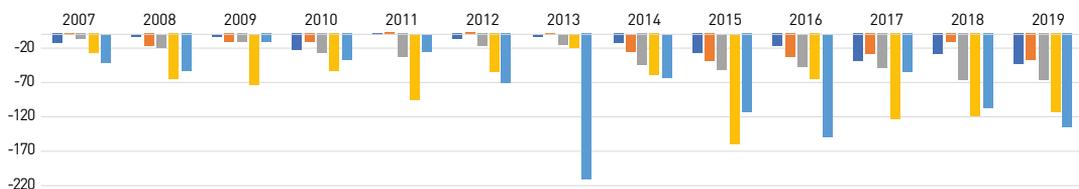
LNH DONNE



LEUCEMIE UOMINI

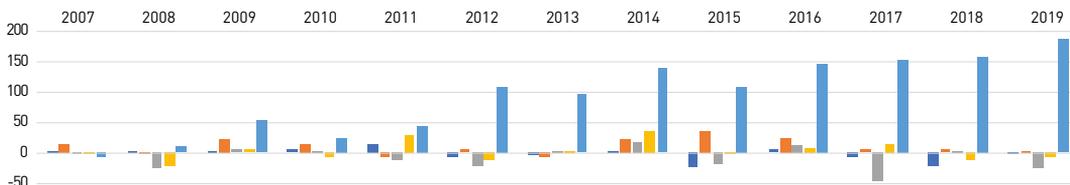


LEUCEMIE DONNE

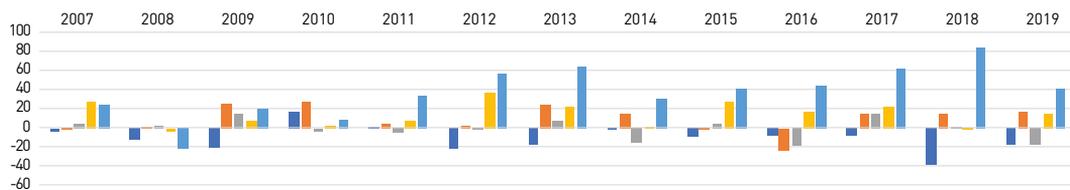


■ 30 - 44 anni ■ 45 - 54 anni ■ 55 - 64 anni ■ 65 - 74 anni ■ 75+ anni

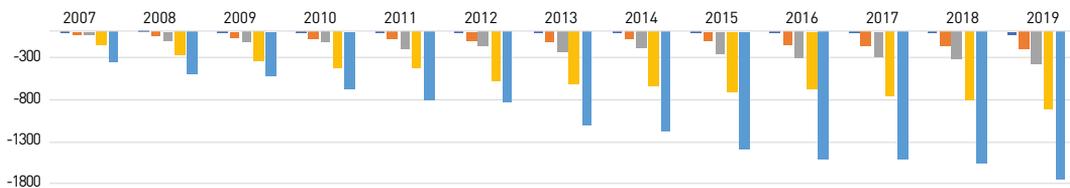
MELANOMA UOMINI



MELANOMA DONNE



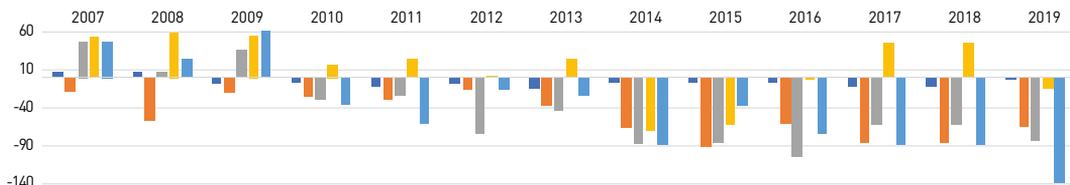
STOMACO UOMINI



STOMACO DONNE



OVAIO



■ 30 - 44 anni ■ 45 - 54 anni ■ 55 - 64 anni ■ 65 - 74 anni ■ 75+ anni

FIGURA 18. Differenza tra numero di morti osservate e attese nel 2007-2019 per sedi selezionate, età e sesso.

Tuttavia, rimane ancora marcato anche in anni recenti il divario tra uomini e donne per quanto riguarda i progressi nella mortalità oncologica.

Il dato più eclatante riguarda la mortalità per tumore del polmone, causato in più dell'80% dei casi dal fumo di tabacco. Negli uomini, il 36,6% delle morti oncologiche evitate nel periodo 2007-2019 è legato ai progressi compiuti nella lotta al tabagismo oltre che ad un qualche impatto delle migliorate pratiche diagnostico-terapeutico-assistenziali. Nelle donne, a parità di opportunità di diagnosi e cura con gli uomini, è stato documentato un eccesso di 16.036 morti per tumore del polmone, il 16,0% in più di quanto atteso, che soltanto nel 2019 ha mostrato una prima tendenza a migliorare rispetto agli anni precedenti (p.es., nel 2018 il numero di morti attese per tumore del polmone nelle donne era del 25,4% superiore all'atteso). Un quadro, quindi, che sostanzialmente riflette diverse abitudini al fumo nei due sessi nei decenni precedenti che riguarda soprattutto donne di 65 o più anni di età. Va sottolineato che i tassi e i numeri di decessi per tumore del polmone restano di quasi il 50% inferiori nelle donne rispetto agli uomini e che a partire dal 2015 nelle donne sotto i 55 anni di età si è incominciato a registrare un numero inferiore di morti per tumore del polmone rispetto all'atteso. Un dato incoraggiante da monitorare di stimolo a rafforzare le campagne antifumo nelle donne italiane (Gallus S. et al. 2013). In aggiunta all'impatto del fumo di tabacco sulla incidenza del tumore del polmone che si riflette sull'andamento della mortalità, vanno tenute in considerazione le modifiche nel tempo dell'efficacia dei trattamenti. Un recente lavoro americano (Howlander N. et al. 2020), confermato poi da uno studio italiano (Mangone L. et al. 2023), ha mostrato che negli ultimi anni l'introduzione di nuovi farmaci, ha provocato un calo della mortalità doppio rispetto al calo dell'incidenza. È auspicabile che l'introduzione di trattamenti innovativi non solo nella malattia avanzata ma anche e soprattutto negli stadi precoci possa impattare significativamente, a parità di numero di diagnosi, sulla mortalità. Ancora oggi, purtroppo, la maggior parte dei tumori del polmone è diagnosticata in fase metastatica o localmente avanzata mentre le forme precoci, passibili di approccio chirurgico, rappresentano ancora una percentuale molto bassa. Sebbene molti sforzi si stiano facendo anche in Italia per implementare percorsi dedicati alla prevenzione secondaria (screening oncologici) del tumore del polmone, l'arma più importante continua a essere la lotta al fumo di sigaretta e la cessazione anche dopo la diagnosi.

Con 42.309 morti evitate (-25,7% negli uomini e -24,1% nelle donne), la mortalità per tumore dello stomaco ha mostrato un continuo andamento decrescente in ciascuno degli anni considerati. I motivi di questo andamento favorevole sono complessi e includono fattori legati alla migliorata alimentazione e alla conservazione dei cibi, ma soprattutto alla riduzione del fumo e al controllo della infezione da *Helicobacter pylori* che ne è la principale causa (Malvezzi M. et al 2010).

Così come per i tumori del colon-retto (27.255 morti evitate, mortalità ridotta del 10,8% negli uomini e 8,9% nelle donne), la riduzione di mortalità per tumore della mammella nelle donne (10.223 morti evitate -6,0%) è riconducibile ai programmi di screening ma soprattutto ai miglioramenti terapeutici, inclusi i progressi nella chirurgia e radioterapia oltre alle ormoni-chemio e immunoterapie progressivamente introdotte (Bosetti C. et al. 2012). Sia negli uomini che nelle donne, il numero osservato di morti per tumore del pancreas o per melanoma nel periodo 2007-2019 è rimasto

costantemente superiore al numero atteso rispetto ai tassi del 2003-2006. Una situazione che rispecchia in parte l'aumentata incidenza riconducibile a fattori di rischio individuali quali il fumo di tabacco, il sovrappeso, l'obesità e il diabete per il tumore al pancreas e l'esposizione ai raggi solari per il melanoma.

Nel complesso, questa analisi ha registrato 13.063 morti evitate per linfomi non-Hodgkin e leucemie, un progresso largamente ascrivibile a miglioramenti terapeutici – inclusa la introduzione di nuove terapie a bersaglio molecolare (Bosetti C. et al. 2008) (Bertuccio P. et al. 2013).

In conclusione, questa analisi ha confermato i trend in diminuzione della mortalità oncologica in Italia già documentati negli anni precedenti (Rosso T. et al. 2015) stimando in 268.471 le morti per tumore evitate in Italia nel periodo 2007-2019 rispetto al periodo 2003-2006. Un notevole progresso della oncologia italiana nel suo complesso (prevenzione primaria, in particolare la cessazione di fumo negli uomini, screening e diagnosi precoce, diagnosi e terapie innovative) con alcune aree in cui i progressi sono ancora limitati, in primis i tumori causati dal fumo di sigarette nelle donne, il tumore del pancreas per il quale non si sono registrati miglioramenti nello screening, nella diagnosi né nelle terapie e che merita quindi una particolare attenzione.

BIBLIOGRAFIA

- Arfè A, Malvezzi M, Bertuccio P, et al. Cancer mortality trend analysis in Italy, 1970-2007. *Eur J Cancer Prev.* 2011; 20:364-374.
- Bertuccio P, Bosetti C, Malvezzi M, et al. Trends in mortality from leukemia in Europe: an update to 2009 and a projection to 2012. *Int J Cancer.* 2013; 132:427-436.
- Bosetti C, Bertuccio P, Levi F, et al. The decline in breast cancer mortality in Europe: an update (to 2009). *Breast.* 2012; 21:77-82.
- Bosetti C, Bertuccio P, Malvezzi M, et al. Cancer mortality in Europe, 2005-2009, and an overview of trends since 1980. *Ann Oncol.* 2013; 24:2657-2671.
- Bosetti C, Levi F, Ferlay J, et al. Incidence and mortality from non-Hodgkin lymphoma in Europe: the end of an epidemic? *Int J Cancer.* 2008;123: 1917-1923].
- Chatenoud L, Bertuccio P, Bosetti C, et al. Trends in mortality from major cancers in the Americas: 1980-2010. *Ann Oncol.* 2014; 25: 1843-1853.
- Gallus S, Lugo A, Colombo P, et al. Smoking prevalence in Italy 2011 and 2012, with a focus on hand-rolled cigarettes. *Prev Med.* 2013; 56:314-318.
- Howlader N, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med.* 2020 Aug 13;383(7):640-649. doi: 10.1056/NEJMoa1916623.
- Malvezzi M, Bonifazi M, Bertuccio P, et al. An age-period-cohort analysis of gastric cancer mortality from 1950 to 2007 in Europe. *Ann Epidemiol.* 2010 ;20:898-905.
- Mangone L, et al. Changes in the Histology of Lung Cancer in Northern Italy: Impact on Incidence and Mortality. *Cancers (Basel).* 2023 Jun 14;15(12):3187. doi: 10.3390/cancers15123187.
- Rosso T, Bertuccio P, La Vecchia C, et al. Cancer mortality trend analysis in Italy, 1980-2010, and predictions for 2015. *Tumori* 2015; 101: 664-675.

2.2 Guarigione dal cancro: una speranza diventata realtà

Luigino Dal Maso¹, Giordano D. Beretta², Paolo Tralongo³, Elisabetta Iannelli⁴, Diego Serraino¹

¹S.O.C. Epidemiologia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico IRCCS, Aviano

²U.O.C. Oncologia Medica, Dipartimento Medico, Oncologico, ASL Pescara, Pescara;

³Coordinatore per le Linee Guida sulla Survivorship di AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica), e UOC Oncologia Medica, Dipartimento di Oncologia, Ospedale Umberto I, Siracusa

⁴Federazione italiana delle Associazioni di Volontariato in Oncologia (FAVO), Roma

Dove eravamo 20 anni fa

Nei decenni passati, le persone che si ammalavano di tumore venivano considerate “pazienti” per il resto della loro vita, spesso il tumore era definito “un male incurabile” e gli individui vivi a oltre 5 anni dalla diagnosi venivano definiti “**lungosopravvivenenti oncologici**”.

All’inizio degli anni ’90 del secolo scorso i lungosopravvivenenti erano già oltre la metà dei pazienti [Micheli, 1999]. Quindici anni dopo, nel 2006, era quasi raddoppiato il numero di persone vive dopo un tumore: 2.244.000 (di cui oltre un quarto aveva avuto la malattia da oltre 10 anni) e nel 2010 erano 2.600.000, di cui il 35% da oltre 10 anni [AIRTUM, 2010; AIRTUM, 2014].

Ricerche successive hanno mostrato un costante aumento nel numero di italiani viventi dopo una diagnosi di tumore, recente o lontana nel tempo: 3,5 milioni circa nel 2020 [Guzzinati, 2018]. Queste persone erano spesso libere da malattia e non sottoposte a trattamenti antitumorali, ma spesso avevano ed hanno ancora bisogno di riabilitazione post-trattamenti per raggiungere una qualità di vita ottimale in ambito familiare, sociale e lavorativo.

Dal cancro si può guarire, o solo essere curati?

Nonostante le malattie neoplastiche non possano più essere definite “*un male incurabile*”, non esiste ancora, in ambito oncologico, pieno accordo sul concetto di **guarigione**. Secondo il senso comune, guarigione equivale a riacquistare la salute, una questione decisamente più complessa quando la malattia è un tumore. Mentre per alcuni autori si può parlare di guarigione se sono passati almeno 5 anni dalla fine delle terapie senza che la malattia si ripresenti, per altri, invece, non si può mai parlare di guarigione dopo un tumore, perché non è possibile affermare che la malattia è stata definitivamente eliminata e che persiste il rischio che essa si ripresenti.

Le domande pressanti di pazienti e medici

Nonostante queste persistenti ambiguità semantiche [Tralongo, 2023], l’aumento del numero delle persone vive dopo un tumore, specialmente di quelle vive da lungo tempo, ha reso urgente rispondere a diverse domande. I pazienti chiedono: “Quanti anni devono trascorrere per potermi considerare guarita/o?” I clinici: “Dopo quanti anni si può considerare guarito un paziente e/o modificare la sorveglianza clinica?” Entrambi si chiedono “Quanti pazienti guariranno?”

Per rispondere a tali quesiti, diversi autori hanno sviluppato e ampliato il significato di “guarigione” attraverso numerosi indicatori epidemiologici che possono essere misurati in modo accurato [Toffolutti, 2023]. Si tratta di indicatori accomunati dal fat-

to di misurare quante e quando le persone (i.e., pazienti), raggiungono la stessa aspettativa di vita di chi non si è ammalato. Gli indicatori epidemiologici di “guarigione dai tumori” si basano sull’osservazione che, per quasi tutti i tipi di tumore, i pazienti mostrano un rischio di morte più elevato nei primi anni dopo la diagnosi, che poi diminuisce progressivamente. Per molti pazienti, per esempio con tumori del colon-retto, l’eccesso di rischio di morte dovuto al tumore diventa trascurabile già dopo pochi anni dalla diagnosi quando essi raggiungono un’aspettativa di vita simile a quella della popolazione generale di pari età e sesso. Per altri pazienti, per esempio quelli con diagnosi di tumore della mammella, vescica o prostata, l’eccesso di rischio di morte per tumore diminuisce nel tempo, ma persiste per molti anni, anche se è bene sottolineare che la maggior parte di questi pazienti non morirà a causa del tumore. [DalMaso, 2022]

Cosa abbiamo capito negli ultimi 10 anni

In Italia e in diversi Paesi europei, molti autori hanno utilizzato due indicatori per stimare la guarigione dai tumori: la probabilità di guarigione e il tempo per la guarigione.

La **probabilità di guarigione** rappresenta la proporzione di pazienti ammalati di tumore che presentano gli stessi tassi di mortalità (o attesa di vita) dei loro coetanei nella popolazione generale. La probabilità di guarigione viene stimata attraverso specifici modelli statistici costruiti in base alla sopravvivenza osservata dei pazienti. Quando un eccesso di mortalità non trascurabile persiste 15 o più anni dopo la diagnosi, la probabilità di guarigione viene interpretata come la proporzione di pazienti che non morirà a causa di quel tumore, indipendentemente dal fatto che l’eccesso di mortalità sia ancora presente molti anni dopo la diagnosi. Inoltre, occorre tenere presente che diversi pazienti oncologici difficilmente raggiungono lo stesso tasso di mortalità atteso della popolazione generale, sia a causa dei trattamenti ricevuti che delle cause ed esposizioni che hanno favorito l’insorgenza del tumore. La definizione di probabilità di guarigione è concettualmente uguale a quella proposta per i pazienti pediatrici: «La guarigione si riferisce solo alla malattia originaria, indipendentemente da qualsiasi potenziale o presente disabilità o dagli effetti collaterali del trattamento». [Haupt, 2007]

Per i tipi di tumore più frequenti, è rassicurante osservare che la probabilità di guarigione documentata in diversi Paesi europei (anche con modelli statistici diversi) è ampiamente sovrapponibile quando stimata su popolazioni sufficientemente numerose e con un periodo di follow-up sufficientemente lungo (i.e., ≥ 20 anni).

Un altro indicatore clinicamente rilevante di guarigione dai tumori è il **tempo per la guarigione**, calcolato come il numero di anni necessari ai pazienti per raggiungere un’aspettativa di vita simile a quella dei loro coetanei che non hanno avuto la diagnosi.

Gli indicatori di guarigione presentati sono definiti in modo semplice e, nonostante i potenziali limiti di applicazione in alcune circostanze, sono misurabili e riproducibili. Ciò significa che la stima degli stessi indicatori può essere effettuata in aree dove sono attivi Registri Tumori di popolazione in periodi e Paesi diversi.

Cosa sappiamo oggi - quali conoscenze abbiamo accumulato

Nel decennio presente, circa il 5% delle persone residenti in Europa vive dopo una diagnosi di tumore. Un’ampia proporzione di queste persone (per esempio, il 24% in

Italia) ha avuto la diagnosi da oltre 15 anni. Per questi pazienti, nell'ultimo decennio, diversi studi hanno fornito stime di guarigione, e ne hanno discusso le implicazioni cliniche.

In tutti gli studi di popolazione dei Paesi ad alto reddito che hanno esaminato la probabilità di guarigione dei pazienti con i tumori più frequenti, è emersa una probabilità maggiore del 60% per i pazienti con tumore della mammella o della prostata - quasi due terzi dei pazienti con questi due tipi di tumore (i più frequenti nelle donne e negli uomini) moriranno, quindi, per cause diverse dal tumore stesso. La probabilità di guarigione è risultata superiore al 50% in tutti gli studi di popolazione per i pazienti con tumori del colon-retto (50-60%), del collo dell'utero (60-75%), con melanoma (75-90%), linfoma di Hodgkin (80%), tumori del corpo dell'utero, del testicolo (>90%) e della tiroide. La percentuale è compresa tra il 30% e il 50% per i pazienti con tumori del cavo orale, del tessuto connettivo, dell'ovaio, del rene, della vescica e i linfomi non Hodgkin. Raggruppando i pazienti per età alla diagnosi ne emerge che due terzi dei pazienti diagnosticati all'età di 15-44 anni guarisce, mentre di quelli diagnosticati a 65-74 anni guarisce solo un terzo. Considerando tutti i pazienti con diagnosi di tumore nei primi anni 2000, la probabilità di guarigione è circa del 40% negli uomini e del 50% nelle donne, sia in Italia che in Europa. Purtroppo, finora pochi studi hanno valutato la probabilità di guarigione in base allo stadio del tumore, che è uno dei fattori prognostici più importanti.

Il tempo per la guarigione è risultato essere inferiore a 1 anno per i pazienti con tumori della tiroide o dei testicoli, spesso diagnosticati prima dei 45 anni di età; inferiore a 10 anni per i pazienti con tumori del colon-retto, melanoma cutaneo, linfoma di Hodgkin e cervice uterina; circa 10 anni per i pazienti con tumori dello stomaco, della colecisti, del corpo uterino e dell'ovaio. Un piccolo, ma non trascurabile eccesso di rischio di morte è, invece, presente anche 10 anni dopo la diagnosi di tumore della mammella o della prostata. In particolare, è stato riscontrato un tempo per la guarigione di circa 10 anni nelle donne con tumori della mammella di età compresa tra 45 e 64 anni, mentre è di 15 anni o più per quelle di età inferiore a 45 anni o superiore a 64 anni. Diversi autori hanno anche riportato un tempo per la guarigione (o periodo ad alto rischio) inferiore a 2 anni per i pazienti con tumori localizzati della mammella, della prostata o del colon-retto. Rimane un eccesso rilevante di rischio di morte a lungo termine (tempo per la guarigione >15 anni) per i pazienti di età compresa tra i 65 e i 74 anni con tumore della laringe, del fegato (negli uomini), della prostata, della vescica e del rene e per tutte le neoplasie ematologiche, a eccezione del linfoma di Hodgkin, in entrambi i sessi.

Conseguenze di questa “nuova realtà” – la guarigione dal cancro

In breve, le conoscenze che si sono accumulate consentono di affermare che le persone vive molti anni dopo la diagnosi di tumore oltre la fine del trattamento dovrebbero essere considerate guarite. Nell'ambito di Alleanza Contro il Cancro (ACC, la rete oncologica fondata nel 2002 dal Ministero della Salute che comprende 28 Istituti di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico-IRCCS, associazioni di pazienti oncologici e l'Istituto Superiore di Sanità-ISS), un gruppo multidisciplinare di esperti (epidemiologi, oncologi, ematologi, psicologi) e di portatori di interesse (pazienti oncologici,

familiari, associazioni) ha elaborato un Position Paper per discutere e riassumere le conseguenze delle evidenze epidemiologiche presentate sulle strategie di follow-up e riabilitazione. [DalMaso, 2022] Gli indicatori di guarigione descritti consentono di categorizzare le persone che vivono dopo un tumore in gruppi omogenei rispetto al rischio che la malattia si ripresenti, e di mettere a punto modelli di cura personalizzati per la diagnosi tempestiva e il trattamento di eventuali recidive o delle possibili complicanze a lungo termine dei trattamenti, anche attraverso la promozione dello stato di salute dei pazienti guariti. Questi aspetti dovrebbero essere integrati per produrre un programma di follow-up appropriato e un piano dettagliato per la riabilitazione e la prevenzione terziaria, da effettuare dopo la fine del trattamento, al fine ultimo di assicurare la completa riabilitazione.

Guarigione dal cancro: un concetto in divenire

La guarigione oncologica riguarda una quota crescente di persone (non più pazienti) in Italia ed è finalmente una realtà di cui prendere atto per superare l'ormai inaccettabile stigma che associa indissolubilmente il "tumore" alla "morte". Si tratta di un concetto in divenire le cui implicazioni sociali sono molteplici e richiedono un approccio multidisciplinare per non rischiare di creare nuove forme di discriminazione e di ingiustizia. Infatti, la guarigione "epidemiologica" descritta non corrisponde a quella generalmente considerata a fini statistico-attuariali per l'accensione di una polizza assicurativa, né corrisponde al concetto di guarigione nel senso di superamento di una condizione invalidante ai fini dell'handicap o dell'abilità lavorativa o, ancora, dell'idoneità all'adozione di minori. Il rischio di discriminazione e di esclusione è dietro l'angolo. [Iannelli, 2022]

La legge sul "diritto all'oblio oncologico", adottata finora solo in alcuni Paesi europei e in attesa di approvazione finale in Italia, può notevolmente contribuire a migliorare numerosi aspetti della vita sociale e privata delle persone guarite dopo una diagnosi di tumore.

REFERENZE/APPROFONDIMENTI

AIRTUM2010: PMID: 21220827

AIRTUM2014: doi: 10.19191/EP14.6.S1.113.

Dal Maso et al. 2022: doi: 10.2147/CMAR.S380390.

Guzzinati et al. 2018: doi: 10.1186/s12885-018-4053-y

Haupt et al. 2007: doi: 10.1016/j.ejca.2007.04.015.

Iannelli 2022: <https://www.sanita24.ilsole24ore.com/art/medicina-e-ricerca/2022-02-04/il-cancro-si-cura-anche-la-guarigione-sociale-e-diritto-oblio-115340.php?uuid=AEFFBCCB>

Micheli et al. 1999: doi: 10.1177/030089169908500502.

Toffolutti et al. 2023: doi: 10.3389/fonc.2023.1168325

Tralongo et al. 2023: doi: 10.3390/currenrcol30020103

2.3 Il futuro prossimo dell'oncologia: tecnologia, farmaci, personale

Gianpiero Fasola¹, Saverio Cinieri²

¹Direttore Dipartimento Aziendale di Area Oncologica, Direttore SOC di Oncologia. Presidio Ospedaliero Universitario Santa Maria della Misericordia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine – gianpiero.fasola@asufc.sanita.fvg.it

²Direttore UOC Oncologia Medica & Breast Unit – ASL Brindisi – saverio.cinieri@me.it

Gli ultimi dieci anni di innovazione hanno ridisegnato sostanzialmente il panorama dell'oncologia medica e lasciano intravedere un futuro carico di promesse.

Molti elementi stanno contribuendo ai cambiamenti dell'epidemiologia dei tumori: stili di vita, prevenzione secondaria, tecnologie, ma ciò che più ha coinvolto l'oncologia medica in questo breve intervallo di tempo è stata l'innovazione farmacologica. Allo sviluppo dirompente di due nuove aree terapeutiche, l'immunoterapia e la cosiddetta oncologia di precisione, si aggiunge l'evoluzione rappresentata dai farmaci anticorpo coniugati.

Provare a tratteggiare quello che potrebbe accadere nei prossimi dieci anni non è facile.

Si possono delineare alcuni scenari, sulla base dell'impatto che l'innovazione del decennio trascorso sta avendo; il rischio però è quello di vedere modificata sostanzialmente ogni previsione per l'effetto di alcune innovazioni potenziali. Le applicazioni dell'intelligenza artificiale alla medicina ed all'oncologia medica sono ancora all'inizio. Nuovi ambiti di innovazione (quali ad esempio i vaccini a mRNA o l'immunoterapia su diversi target) potrebbero produrre effetti che è oggi difficile stimare: la velocità con la quale è stato realizzato il vaccino anti Sars-CoV2 è stata inaspettata.

Tuttavia, alcune ricadute dell'innovazione ci sono già ed interagiscono con altri fenomeni critici che riguardano la gestione dei Servizi Sanitari, come la demografia professionale.

Da un lato infatti cresce continuamente la prevalenza dei pazienti in trattamento¹ (frazione ancora poco ben definita dell'aumento della prevalenza complessiva); dall'altro siamo alle prese con il rischio di restrizione delle risorse umane, legato in parte ad errori nella programmazione, in parte ad altre ragioni.

Il combinato disposto di questi due elementi mette a rischio la possibilità di offrire nel prossimo futuro a tutti i malati di cancro le migliori opzioni di trattamento che la scienza propone all'oncologia medica. Tuttavia, ragionare sui problemi è utile per riflettere e tentare qualche ipotesi di soluzione.

Una trattazione estesa delle innovazioni tecnologiche e farmacologiche in Oncologia medica è naturalmente oltre gli scopi di questo capitolo. Focalizzare alcuni ambiti può aiutarci ad immaginare cosa ci riserva il futuro.

Collegare le ricadute dell'innovazione alla attuale situazione dei servizi ed a quello che potrebbe accadere nel prossimo futuro consente di elaborare qualche ipotesi per tenere assieme i diversi elementi in campo.

Tecnologia

Alcune aree sono esemplificative, tra queste: radioterapia oncologica e medicina nucleare, i vaccini a mRNA, i test genetici predittivi e l'Intelligenza Artificiale.

Radioterapia

MRI-Linac and Adaptive Radiation Therapy (ART)

Gli sviluppi tecnologici hanno consentito di realizzare acceleratori lineari integrati con la Risonanza Magnetica Nucleare (MRI), denominati MRI-Linac. Le immagini prodotte dalla Risonanza Magnetica sono utilizzate per guidare il trattamento radiante (Image-Guided Radiation Therapy -IGRT), analogamente a quanto viene fatto con gli acceleratori standard che hanno integrato una cone-beam CT, come metodica di image-guidance. Si ottengono immagini che consentono di visualizzare con elevata risoluzione tumori addominali, pelvici, e dei tessuti molli. È possibile quindi apprezzare la risposta tumorale al trattamento radiante e valutare variazioni nella posizione degli organi a rischio prima di ogni singola frazione di radioterapia. Viste le modifiche giornaliere del target si ripianifica il trattamento ogni giorno, prima di ogni singola frazione, adattandolo alle nuove dimensioni del tumore e alla nuova anatomia del paziente: si parla di Adaptive Radiation Therapy.²

GammaPod e Radiochirurgia del Tumore della Mammella

GammaPod è una tecnologia innovativa, dedicata all'irradiazione parziale della mammella, che ha delle caratteristiche peculiari:

- Guida stereotassica del trattamento radiante
- Sicura immobilizzazione del target e gestione del respiro
- Accuratezza sub-millimetrica dell'isocentro di trattamento
- Irradiazione altamente focalizzata all'isocentro, grazie alle numerose (25) e mobili sorgenti di fotoni da una parte, e dalle caratteristiche geometriche dall'altra.

L'insieme di queste caratteristiche fisiche e geometriche permette di ottenere una distribuzione della dose altamente conformata al bersaglio. Queste performance clinico/dosimetriche hanno spinto alcuni ricercatori europei e statunitensi a condurre studi clinici con irradiazione del letto operatorio della mammella o del tumore in sede in singola frazione.³

Medicina nucleare

La terapia con radioligandi (RLT) è un approccio terapeutico innovativo che può ampliare considerevolmente le opzioni in un numero crescente di patologie oncologiche. L'attuale esperienza clinica di utilizzo della RLT deriva dai tumori neuroendocrini (NET), neoplasie a bassa incidenza che si presentano nella maggior parte dei casi in fase metastatica, spesso localizzati nel tratto gastro-entero-pancreatico (GEP-NET). Alla luce degli incoraggianti risultati derivanti dallo studio NETTER I nel 2019 l'AIFA ha approvato il radiofarmaco [¹⁷⁷Lu]-Lutezio-DOTA-TATE (Lutathera) per la cura dei pazienti adulti affetti da GEP-NET ben differenziati (G1 e G2), progressivi, non asportabili o metastatici, positivi ai recettori per la somatostatina.

Numerosi studi internazionali, molti dei quali in corso, hanno valutato il potenziale della RTL in fase diagnostica e terapeutica in diversi tumori solidi come il tumore della mammella, del pancreas, il melanoma, il carcinoma polmonare, ma anche in patologie ematologiche come il linfoma ed il mieloma multiplo.

L'attenzione dei clinici è focalizzata sull'approccio teragnostico, che combina diagnosi e terapia in modo da renderne effettivo un prossimo utilizzo in una platea di utenti più ampia.

Lo studio VISION, di fase III prospettico, randomizzato e in aperto, ha valutato efficacia e sicurezza di ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 (7.4 GBq somministrati per infusione endovenosa ogni 6 settimane per un massimo di 6 cicli) in 831 pazienti affetti da tumore della prostata avanzato resistente alla castrazione (mCRPC). I pazienti trattati con ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in aggiunta al miglior standard di cura hanno ottenuto un beneficio medio di sopravvivenza globale di 4 mesi ed un beneficio medio di sopravvivenza libera da progressione di malattia di 5 mesi. La bassa incidenza di eventi avversi è un punto di forza di questo approccio; l'analisi della qualità di vita ha documentato un beneficio a favore del trattamento sperimentale in termini di tempo al deterioramento e controllo del dolore.⁴

I risultati ottenuti nel setting metastatico in pazienti pretrattati come quelli dello studio VISION rendono legittimo attendersi l'utilizzo del ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 in una fase più precoce di malattia. Proprio per testare questa possibilità sono in fase di avvio ulteriori studi nelle prime linee di trattamento del mCRPC. Lo studio PSMAfore, in cui si valuterà la potenziale utilità clinica di ¹⁷⁷Lu-PSMA-617 nel setting prechemioterapia nel mCRPC, lo studio PSMAAddition, in cui il radiofarmaco sarà testato in pazienti con tumore della prostata metastatico ancora sensibile agli ormoni (mHSCP). Altri radio-nuclidi in studio per terapie radiometaboliche sono:

²²⁷Torio per carcinoma mammario, cancro della prostata, mesotelioma

⁸⁹Zirconio per il mesotelioma

¹⁶⁶Olmio per le metastasi epatiche non resecabili

³²Fosforo per le neoplasie primitive pancreatiche

¹⁷⁷Lu-FAPI, ⁹⁰Y-FAPI

⁶⁴Cu, ⁶⁷Cu

Vaccini a mRNA

Lo sviluppo di vaccini ad mRNA ha ricevuto un grande impulso dalla pandemia.⁵ I vaccini ad mRNA rappresentano una opzione promettente per l'immunoterapia del cancro, anche se non sono ancora approvati per l'utilizzo in pratica clinica. L'obiettivo è indurre o potenziare una efficace risposta del sistema immunitario contro le cellule neoplastiche. Sono in corso numerosi trial clinici di fase I e II in neoplasie solide o ematologiche; l'ottimizzazione della struttura dei vaccini, della stabilità e delle modalità di somministrazione, associata alla riduzione dei costi ed alla possibilità di produzione su larga scala, potrebbe consentire ai vaccini ad mRNA di divenire una delle strategie nella terapia dei tumori. I dati appena presentati al Congresso dell'ASCO del 2023 con l'utilizzo del vaccino mRNA-4157, in associazione all'immunoterapia nel melanoma resecato ad alto rischio di recidiva, sembrano confermare queste ipotesi.⁶

Test genetici predittivi

Sono stati descritti oltre 100 geni che aumentano il rischio di insorgenza di un cancro. La prevalenza di queste varianti germinali è diversa secondo l'istotipo, dal 4% al 6% per tumori polmonari, esofagei o H&N fino al 30% per tumori della mammella maschile.⁷ Le Linee guida NCCN raccomandano di testare i pazienti con carcinoma ovarico, tumore della mammella, ca del pancreas e della prostata e ca del colon in casi selezionati.⁸ Anche se le indicazioni talora divergono, la tendenza è verso un amplia-

mento delle opzioni per valutare l'aumento del rischio in altri sottogruppi. Ad oggi queste metodiche consentono di migliorare diagnosi e trattamento dei pazienti e di intervenire sui familiari,⁹ ma il futuro potrebbe aprire scenari nuovi e carichi di implicazioni etiche (e per i servizi sanitari universalistici) con ipotesi di test per la popolazione.

Intelligenza Artificiale e machine learning

Una delle più prestigiose riviste scientifiche internazionali (il *New England Journal of Medicine*) ha annunciato che nel 2024 lancerà una nuova testata, dedicata all'intelligenza artificiale: segno dell'importanza che viene oggi attribuita a questa innovazione.¹⁰ L'IA sta già giocando un ruolo in diversi ambiti della medicina e molti articoli pubblicati descrivono l'utilizzo nell'interpretazione di immagini radiologiche o di reperti istologici, così come sono state pubblicate esperienze di machine learning applicate all'oncologia, ad esempio nell'identificare i pazienti ad alto rischio di accessi ai Dipartimenti di emergenza e di ricovero dopo chemioterapia.¹¹ In Oncologia l'espansione del volume delle conoscenze, del numero di farmaci utilizzabili, dei vincoli prescrittivi, degli eventuali fattori predittivi di risposta o di rischio di tossicità, e delle potenziali interazioni, delineano già quale spazio possa aprirsi per sistemi di supporto alla decisione clinica (CDSS). Oltre a ciò, stiamo assistendo ad una sempre maggior applicazione dell'IA in Radioterapia ed è verosimile che nei prossimi anni ci sarà una estensione del suo utilizzo. Vi sono diversi campi di applicazione, alcuni già in essere altri in divenire quali ad esempio:

- a. Software di IA per il contouring degli organi a rischio, per la definizione del target e per la pianificazione, con il fine di ottenere dei piani di cura "robusti", ovvero riproducibili, e automatizzati.
- b. Software di IA per Image-Guidance e Adaptive Radiation Therapy (ART).

Tuttavia, è bene tener conto che la tecnologia sottostante alla IA è in rapida evoluzione e che il controllo dell'expertise in questo ambito è strettamente connesso ad applicazioni commerciali. La medicina è un ambito diverso dalle altre aree di sviluppo: vi sono considerazioni etiche, regolatorie e di governo clinico che sono critiche nello sviluppo e nell'implementazione di questi sistemi, che richiederà un alto livello di rigore metodologico nei test.^{10,12}

Farmaci

Negli ultimi 3 report pubblicati dall'ASCO (*Clinical Cancer Advances: Annual Report on Progress Against Cancer*¹³⁻¹⁵) sono elencate 148 nuove approvazioni o estensioni di utilizzo da parte dell'FDA statunitense per farmaci oncologici e oncoematologici. Numeri che fanno capire cosa stia accadendo, diretta conseguenza dell'orientamento degli investimenti nella ricerca. Nel report 2020 di Global Data Pharma Intelligence Center¹⁶ oltre il 30% degli studi clinici era dedicato ai tumori e, in una rilevazione recente 25 molecole su 92 in attesa del parere EMA erano farmaci antineoplastici¹⁷: investimenti così massicci da parte delle grandi industrie fanno prevedere sviluppi ulteriori per i prossimi anni. La maggior parte delle innovazioni (o presunte tali) proposte al clinico riguarda nuovi trattamenti immunoterapici con una lunga serie di farmaci che condividono il meccanismo di azione e generano talora difficoltà nel

definire le strategie terapeutiche, in assenza di confronti head to head che difficilmente potrebbero essere fatti con fondi accademici o istituzionali. Appaiono interessanti, ma non ancora ben definiti, i dati che suggeriscono una interazione tra immunoterapia e microbioma.¹⁸

L'oncologia di precisione è l'altro grande ambito di sviluppo, legato al diffondersi delle tecniche di sequenziamento esteso e all'introduzione di un numero crescente di molecole, ciascuna destinata ad uno specifico bersaglio e talora con approccio agnostico. Non elencheremo qui le approvazioni degli ultimi anni, note a tutti, o gli studi in corso. Ci limitiamo a citare una recente review pubblicata su JCO PO¹⁹ nella quale si valuta l'impatto clinico dell'utilizzo del sequenziamento genico nella gestione di pazienti con cancro negli Stati Uniti. La questione è stata affrontata in diversi lavori, con risultati non sempre convergenti. Su 6.475 pubblicazioni censite, 31 includevano PFS ed OS. La conclusione è stata che una terapia guidata dal sequenziamento genico ha avuto impatto sulla sopravvivenza indipendentemente dall'istotipo: i pazienti vivevano più a lungo ed avevano un tempo maggiore a progressione.

Una terza area di sviluppo è rappresentata dai coniugati anticorpo-farmaco (ADC), che combinano anticorpi monoclonali target specifici con la chemioterapia citotossica.

L'uso degli ADC è già pratica comune in diversi tumori, grazie alla efficacia e al profilo di tossicità potenzialmente più gestibile, derivante dal rilascio del carico utile citostatico direttamente nei tumori. L'antigene di superficie cellulare del trofoblasto 2 (TROP-2) è una glicoproteina transmembrana coinvolta nella trasduzione del segnale del calcio ed è espressa in più tipi di tumore. L'espressione di TROP-2, più alta nei tumori mammari HER2-negativi (HR+/HR-), è associata a una sopravvivenza peggiore; al momento quello senologico è il terreno più avanzato per l'utilizzo in pratica clinica di questi farmaci.

Diversi ADC specifici per target hanno mostrato risultati promettenti anche nel NSCLC refrattario al trattamento, inclusi agenti mirati a HER2, HER3, TROP2, CEA-CAM5 e MET, tra gli altri, con più studi di fase 3 di conferma in corso. Si tratta di una classe di farmaci antitumorali con potenziale significativo, pur se restano da definire meglio il sequenziamento ottimale, la combinazione di trattamenti e la gestione della tossicità.²⁰⁻²²

Una riflessione necessaria riguarda, anche in questo caso, l'espandersi del volume delle conoscenze in relazione (ad esempio) alle tossicità e alle interazioni farmacologiche. L'Oncologia dovrà ripensare sé stessa: formazione specialistica, aggiornamento professionale, relazioni con le altre discipline ed organizzazione delle attività non possono non risentire di quanto sta avvenendo.

Personale

Dopo un decennio di riduzione, il personale totale del SSN nel 2021 (670 mila unità) è tornato vicino al valore massimo raggiunto nel 2012 (673 mila), anche per effetto di alcune scelte emergenziali legate alla pandemia.²³

Tra i Paesi dell'OCSE l'Italia ha però la più elevata percentuale di medici di età pari o superiore a 55 anni, superiore al 50% con una media UE26 inferiore a 40.²⁴

Nel quinquennio 2022-2027 è atteso il pensionamento di quasi 30.000 medici e poco più di 21.000 infermieri.²³

Il rapporto medici per abitanti (4 per 1.000) è superiore alla media europea (3,8 per 1.000), mentre gli infermieri hanno una media inferiore (6,2 versus 8,8 per 1.000).^{23,24}

In questo contesto si stanno determinando nuovi fenomeni di abbandono del Servizio Sanitario Nazionale pubblico a favore di strutture private o di altri Paesi.

A fronte di questi dati, si è verificato dal 2018 al 2021 un incremento nel numero di borse di specializzazione, anche se si registra una quota di abbandono che interessa per fortuna l'Oncologia medica meno della media nazionale (12% versus 18%) sulle 641 borse di Oncologia assegnate con gli ultimi due concorsi del biennio 2021-2022.²⁵

Il Sistema Sanitario dovrebbe dotarsi di sistemi più adeguati a censire i fabbisogni: di quanti e di quali medici avremo bisogno?

Nell'annuario statistico del 2021 pubblicato dal Ministero della Salute sono riportati i posti letto di degenza ordinaria e DH per le diverse discipline, in oncologia 2.599 e 1.885 rispettivamente per strutture pubbliche e accreditate²⁶: una analisi comparata del numero di posti letto e delle attività ambulatoriali di diverse discipline ed un rapporto con le previsioni di posti nelle Scuole di Specialità riserva, ad una prima scorsa, alcune sorprese.

L'Oncologia medica è in una fase di espansione, legata a ragioni già esposte, ma ciò non vale per altre attività specialistiche che, per diversi motivi, vivono fasi talora opposte. Allineare in modo più preciso i fabbisogni attesi e le disponibilità, tenendo conto delle dinamiche attive nel Sistema Sanitario potrebbe evitare nei prossimi anni fenomeni rischiosi di restrizione delle risorse professionali necessarie.

Conclusioni

Il futuro dell'oncologia medica è carico di promesse, ma lascia intravedere anche qualche minaccia. Abbiamo bisogno di dati più solidi e periodicamente aggiornati su una nuova area dell'epidemiologia: la prevalenza dei pazienti in trattamento. Conoscere anno dopo anno questi numeri è una condizione indispensabile per poter programmare quanto occorrente ad assicurare le cure nei prossimi dieci anni.

Dobbiamo saper immaginare nuove soluzioni per affrontare un numero verosimilmente crescente di pazienti che accedono alle strutture di oncologia medica per essere curati, in un contesto che, almeno transitoriamente, vede difficoltà diffuse a trovare specialisti. Dobbiamo preoccuparci di mantenere alta l'attrattività della professione di oncologo medico, non cullandoci sull'effetto traino dell'innovazione, ma costruendo luoghi di lavoro con un buon clima organizzativo, con una attenzione studiata alla comunicazione con i pazienti, i familiari e tra professionisti. Dobbiamo accettare la sfida che arriva da altre aree della medicina, che chiedono di entrare in oncologia, aggiornando le modalità con le quali abbiamo fin qui gestito la multidisciplinarietà nei nostri ospedali. Dobbiamo tornare ad essere consapevoli (dopo un periodo di ubriacature anestetizzanti, complice la pandemia) che il tema dei costi esiste e che come dirigenti medici del Servizio Sanitario Nazionale dobbiamo farcene carico e possiamo giocare un ruolo per assicurare che l'innovazione arrivi al letto del paziente.

Dobbiamo infine e soprattutto mantenere la consapevolezza del valore che rappresenta un servizio sanitario universalistico, finanziato dalla fiscalità generale, e tradurre le affermazioni di principio in comportamenti attraverso i quali ciascuno di noi possa dire di aver fatto quanto poteva per dare sostanza a questa idea.

BIBLIOGRAFIA

1. AIOM: I Numeri del Cancro in Italia 2022 https://www.aiom.it/wp-content/uploads/2022/12/2022_AIOM_NDC-web.pdf
2. van der Heide U., Thwaites D.I. "Integrated MRI-linac systems: The new paradigm for precision adaptive radiotherapy and biological image-guidance?" *Radiother Oncol.* 2022; 176:249-250. doi: 10.1016/j.radonc.2022.08.016.
3. Yu C.X., Shao X., Zhang J., et al. "GammaPod—a new device dedicated for stereotactic radiotherapy of breast cancer" *Med Phys.* 2013; 40(5):051703. doi: 10.1118/1.4798961.
4. Fizazi K., Herrmann K., Krause B.J., et al. "Health-related quality of life and pain outcomes with [177Lu] Lu-PSMA-617 plus standard of care versus standard of care in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial". *Lancet Oncol.* 2023; 24(6):597-610. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00158-4.
5. Lorentzen C.L., Haanen J.B., Met Ö., Svane I.M. "Clinical advances and ongoing trials on mRNA vaccines for cancer treatment". *Lancet Oncol.* 2022; 23(10):e450-e458. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00372-2. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2022; 23(11):e492.
6. Khattack A., Weber J.S., Meniawet T., et al. "Distant metastasis-free survival results from the randomized, phase 2 mRNA-4157-P201/KEYNOTE-942 trial". *J Clin Oncol.* 2023; 41(suppl 17):LBA9503. doi:10.1200/JCO.2023.41.17_suppl.LBA9503
7. Yap T.A., Ashok A., Stoll J., et al. "Prevalence of Germline Findings Among Tumors From Cancer Types Lacking Hereditary Testing Guidelines". *JAMA Netw Open.* 2022; 5(5):e2213070. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.13070
8. Daly M.P., Pal T., AlHilli Z., et al. "Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast, Ovarian, and Pancreatic" *NCCN Guidelines Version 3.2023*
9. Stadler Z.K., Schrag D. "Genetic Testing for Cancer Susceptibility". *JAMA.* Published online June 05, 2023. doi:10.1001/jama.2023.9474
10. Beam L.A., Drazen J.M., Kohane I.S., et al. "Artificial Intelligence in Medicine" *N. Engl. J. Med.* 2023; 388:1220-1221 DOI:10.1056/NEJMe2206291
11. Peterson D.J., Ostberg N.P., Blayney D.W., et al. "Machine Learning Applied to Electronic Health Records: Identification of Chemotherapy Patients at High Risk for Preventable Emergency Department Visits and Hospital Admissions". *JCO Clin Cancer Inform.* 2021; 5:1106-1126. doi:10.1200/CCI.21.00116.
12. Zheng D., Hong J.C., Wang C., Zhu X. "Radiotherapy Treatment Planning in the Age of AI: Are We Ready Yet?" *Technol Cancer Res Treat.* 2019; 18:1533033819894577. doi: 10.1177/1533033819894577.
13. Pal S.K., Miller M.J., Agarwal N., et al. "Clinical Cancer Advances 2019: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology". *J Clin Oncol.* 2019; 37(10):834-849. doi: 10.1200/JCO.18.02037.
14. Markham M.J., Wachter K., Agarwal N., et al. "Clinical Cancer Advances 2020: Annual Report on Progress Against Cancer From the American Society of Clinical Oncology". *J Clin Oncol.* 2020; 38(10):1081. doi: 10.1200/JCO.19.03141. Erratum in: *J Clin Oncol.* 2020; 38(26):3076.
15. Smith S.M., Wachter K., Burris H.A. 3rd, et al. "Clinical Cancer Advances 2021: ASCO's Report on Progress Against Cancer". *J Clin Oncol.* 2021; 39(10):1165-1184. doi: 10.1200/JCO.20.03420.
16. Oncology dominates clinical trials activity in 2020, says GlobalData - GlobalData. Accessed November 10, 2022. <https://www.globaldata.com/oncology-dominates-clinical-trials-activity-in-2020-says-globaldata/>
17. AIFA: Horizon Scanning. Rapporto Anno 2023.
18. Fernandes M.R., Aggarwal P., Costa R.G.F., et al. "Targeting the gut microbiota for cancer therapy". *Nat Rev Cancer.* 2022; 22(12):703-722. doi: 10.1038/s41568-022-00513-x.
19. Gibbs S.N., Peneva D., Cuyun Carter G., et al. "Comprehensive Review on the Clinical Impact of Next-Generation Sequencing Tests for the Management of Advanced Cancer". *JCO Precis Oncol.* 2023; 7:e2200715. doi: 10.1200/PO.22.00715.
20. Merle G., Friedlaender A., Desai A., Addeo A. "Antibody Drug Conjugates in Lung Cancer". *Cancer J.* 2022; 28(6):429-435. doi: 10.1097/PPO.0000000000000630.
21. Shastry M., Jacob S., Rugo H.S., Hamilton E. "Antibody-drug conjugates targeting TROP-2: Clinical development in metastatic breast cancer". *Breast.* 2022; 66:169-177. doi: 10.1016/j.breast.2022.10.007.
22. Marks J.A., Wilgucki M., Liu S.V., Reuss J.E. "Antibody-Drug Conjugates in Non-Small Cell Lung Cancer: Emergence of a Novel Therapeutic Class". *Curr Oncol Rep.* 2022; 24(12):1829-1841. doi: 10.1007/s11912-022-01334-9.
23. Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali: "Il Personale del Servizio Sanitario Nazionale – Approfondimenti" marzo 2023
24. OECD 2019: State of Health in the EU – Italia Profilo della Sanità 2019 <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/571dd841-it.pdf?expires=1687872977&id=id&acname=guest&checksum=A3242E4C34C1B33E026AB-314C644E3A7>
25. Anaa-Assomed 2023: <https://www.anaa.it/content.php?cont=37009>
26. Ministero della Salute – 2021: Annuario Statistico del Servizio Sanitario Nazionale Assetto organizzativo, attività e fattori produttivi del SSN

2.4 Le nuove diagnosi di tumori in Italia e in Europa nel 2023

Diego Serraino¹, Silvia Rossi¹, Luigino Dal Maso¹, Carlo La Vecchia², Fabrizio Stracci³
& AIRTUM Working Group

¹SOC Epidemiologia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano – serrainod@cro.it; silvia.rossi@cro.it; dalmaso@cro.it

²Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano – carlo.lavecchia@unimi.it

³Associazione Italiana Registri Tumori – fabrizio.stracci@unipg.it

Introduzione

Le proiezioni a medio e lungo termine dell'incidenza dei tumori forniscono informazioni essenziali per la programmazione sanitaria, la pianificazione dei servizi e le politiche di sanità pubblica. Sono numerosi, tuttavia, i fattori che influiscono sui risultati di tali proiezioni, tra cui gli andamenti demografici e l'invecchiamento della popolazione, i cambiamenti nelle esposizioni ai fattori di rischio, nelle politiche organizzative dei programmi di prevenzione primaria e secondaria, e gli sviluppi nei metodi di diagnosi e trattamento dei tumori. Un ruolo chiave in questo contesto viene svolto dalla scelta dei modelli statistici, che possono basarsi su assunzioni semplici (p.es., assumere che i tassi di incidenza siano costanti nel tempo) o decisamente complicate, come i modelli età-coorte o i modelli lineari generalizzati che tengono conto delle variazioni dei fattori di rischio¹.

La pandemia da COVID-19 ha ovviamente aumentato le difficoltà di produrre stime sulle future incidenze dei tumori, con numerosi cambiamenti nella pratica medica dovuti ai tentativi di arginare la pandemia. La raccolta dati presso molti Registri Tumori di popolazione ha subito rallentamenti e disfunzioni, e soltanto pochi Registri hanno potuto aggiornare i dati delle nuove incidenze neoplastiche al 2020. In Nord Europa, le nuove diagnosi di tumore sono diminuite fino al 31% in Svezia nel primo semestre del 2020 (in confronto allo stesso periodo del 2017-2019), mentre nel secondo semestre il numero di nuove diagnosi è risalito al livello degli anni precedenti². Nel Regno Unito, nel 2020 una diminuzione nel numero di nuove diagnosi (in confronto al 2019) è stato documentato per il tumore della mammella (dal 24% al 14%), del colon-retto (dal 21% al 19%) e del polmone (dal 10% all'8%)³.

In Italia, una diminuzione del 19% (Ottobre-Dicembre) e del 37% (Marzo-Maggio) nel numero delle nuove diagnosi oncologiche di alcune sedi tumorali nel 2020 in confronto al 2019 è stata osservata in Lombardia attraverso l'analisi delle schede di dimissione ospedaliera. La diminuzione delle dimissioni oncologiche era particolarmente marcata nelle persone di 74 o più anni⁴.

Nel 2020, nella provincia di Reggio Emilia il locale Registro Tumori ha documentato quasi 700 nuove diagnosi in meno di tumore (-14,2%) rispetto al 2019⁵. Nel contesto di incertezza epidemiologica che riguarda l'evoluzione della incidenza oncologica a seguito della pandemia da COVID-19, questo contributo intende illustrare e commentare le stime sull'incidenza dei tumori in Italia nel 2023 sulla base di stime e proiezioni internazionali di medio e lungo periodo prodotte dalla Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro di Lione (IARC) e dall'European Network of Cancer Registries (ENCR).

Le difficoltà ad avere stime robuste, ripetibili e tempestive sulle nuove diagnosi di tumori non riguardano solo l'Italia ma il complesso degli stati Europei. Per limitare almeno in parte tale stato di incertezza che limita le capacità dei vari sistemi sanitari di pianificare le risorse necessarie per affrontare i bisogni delle persone con malattie oncologiche, la Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro di Lione e l'European Network of Cancer Registries hanno recentemente usato i dati dei Registri Tumori di popolazione per aggiornare nel medio e lungo periodo (fino al 2040) le stime dei nuovi casi di tumore nei 27 Paesi della Unione Europea. Come si può vedere dal grafico (https://ecis.jrc.ec.europa.eu/pdf/CancerEstimates2022_factsheet.pdf) (Fig. 19), in entrambi i sessi esistono sostanziali differenze nei tassi di incidenza tra i 27 Paesi dell'Unione Europea -p.es., Austria, Malta e Bulgaria presentano tassi di incidenza particolarmente inferiori alla media europea; Danimarca, Ungheria e Croazia con tassi di incidenza di molto superiori alla media europea. È plausibile che queste differenze non rispecchino fedelmente la situazione epidemiologica dei Paesi Europei, ma risentano di limiti legati alle complesse procedure organizzative implicate nella raccolta e gestione dei dati oncologici a livello di popolazione.

Estimated incidence by country - Comparison by sex

Both sexes, All sites but non-melanoma skin, All ages, 2022

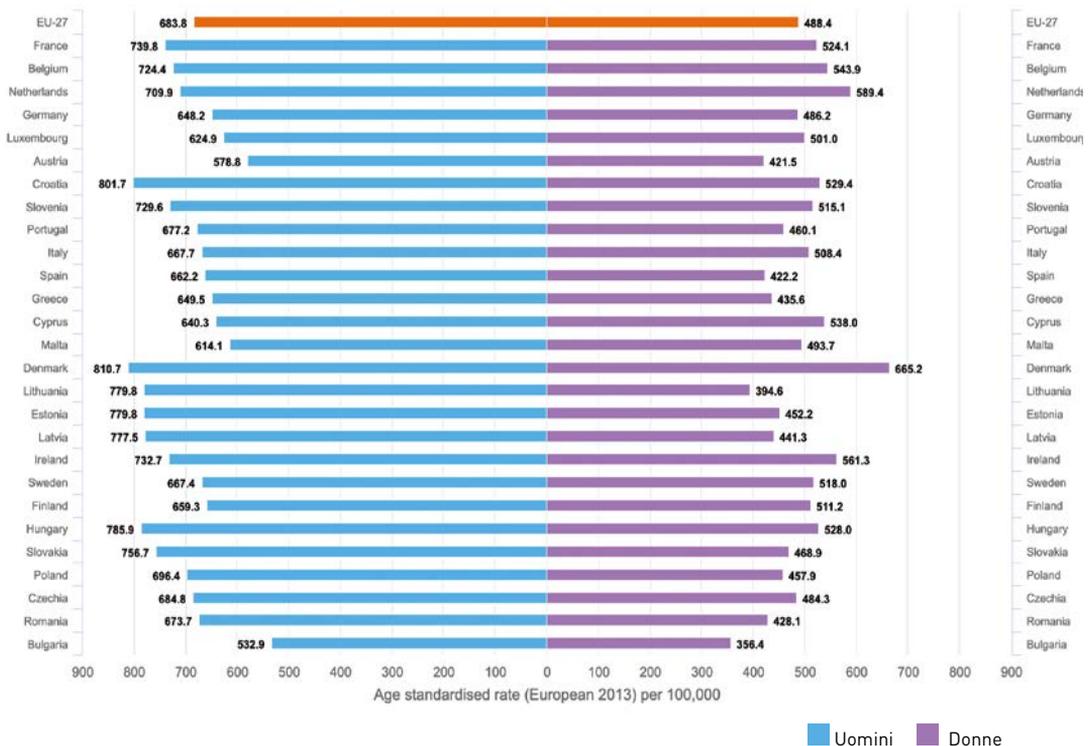


FIGURA 19. Estimated incidence by country – Comparison by sex. EU27, Both sexes, All sites but non-melanoma skin, All ages, 2022.

Per quanto riguarda l'Italia, le stime relative all'anno 2022 indicano una incidenza di 667,7 nuovi casi/100.000 uomini (poco al di sotto della media europea), e una incidenza di 508,4 nuovi casi/100.000 donne (al di sopra della media europea). In termini assoluti, tali tassi di incidenza implicavano, per il 2022 in Italia 407.000 nuovi casi: 213.000 negli uomini e 194.000 nelle donne e superiori del 3,9% alle precedenti previsioni della IARC (*NDC 2022, pagina 137*).

In tale contesto, vengono qui riportate le previsioni aggiornate al 2023 per l'Italia usando i dati del progetto GLOBOCAN della IARC.

Metodi

Le stime presentate sono state ottenute dal progetto "Global Cancer Observatory (GLOBOCAN)" dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro/Organizzazione Mondiale di Sanità (IARC/WHO) ⁶. La sezione Cancer Tomorrow del Global Cancer Observatory fornisce strumenti e proiezioni dei dati di incidenza e mortalità a partire dalle stime del 2020 fino al 2040. La base per le proiezioni di incidenza è costituita dalle stime di incidenza per il 2020 di 36 tipi specifici di tumore e per tutte le sedi tumorali in Italia come negli altri Paesi aderenti al progetto. I metodi di stima sono specifici per ogni Paese e la qualità delle stime nazionali dipende dalla copertura, dall'accuratezza e dalla tempestività dei dati locali di incidenza. I metodi utilizzati per stimare i tassi di incidenza dei tumori specifici per sesso ed età sono basati sui tassi di incidenza nazionali osservati all'ultimo anno disponibile (e.g., 2017 per la maggioranza dei Registri italiani) e proiettati al 2020 tramite procedure statistiche standardizzate. Il numero previsto di nuovi casi di cancro in Italia dal 2025 al 2040 è stato quindi calcolato applicando tali tassi di incidenza per la corrispondente popolazione prevista per il periodo dal 2025 al 2040 estratte da: United Nations, World Population Prospects, revisione 2019 (<https://population.un.org/wpp/>). Assumendo un andamento lineare dei tumori per gli anni 2020 e 2025 e che le proiezioni sulla composizione della popolazione nazionale siano robuste, è stato quindi calcolato il numero di nuovi casi di tumore nel 2023 in Italia, separatamente in uomini e donne e per le principali sedi neoplastiche.

Risultati

Nei prossimi decenni, il numero assoluto annuo di nuove diagnosi oncologiche in Italia aumenterà, in media, dell'1,3% per anno negli uomini e dello 0,6% per anno nelle donne (Fig. 20). Questo aumento annuo riguarderà anche i tumori più frequenti, quale il tumore della mammella nelle donne (+0,2% per anno), il tumore della prostata negli uomini (+1,0% per anno) e il tumore del polmone in entrambi i sessi (+1,3% per anno) (Fig. 21).

In base a tali stime, nel 2023 in Italia vengono stimate 395.000 nuove diagnosi di tutti i tumori maligni (esclusi i tumori della cute non melanoma): 208.000 negli uomini e 187.000 nelle donne.

Relativamente al numero di nuove diagnosi per le sedi neoplastiche più frequenti, per gli **uomini** le previsioni indicano che verranno diagnosticati 41.100 nuovi tumori della prostata, il tumore maschile più frequente con il 19,8% di tutti i tumori maschili; 29.800 nuovi casi di tumori del polmone, il secondo tumore più frequente negli uomini italiani (i.e., il 14,3% dei tumori maschili); 26.800 tumori del colon-retto-ano (12,9%

dei tumori maschili); e 23.700 tumori della vescica (11,4% dei tumori maschili). Con numeri decisamente inferiori di nuove diagnosi stimate per l'anno 2023 (ciascuno rappresentando meno del 5% di tutti i tumori maschili) seguono il tumore dello stomaco (9.000 casi), del fegato (8.200 casi), i linfomi non-Hodgkin (8.100 casi), i tumori del rene (7.900 casi), i melanomi (7.000 casi), e i tumori del pancreas (6.800 casi) (Tab. 10).

Nelle **donne** verranno diagnosticati 55.900 nuovi tumori della mammella, che continua a essere di gran lunga il tumore femminile più frequente, rappresentando il 30,0% di tutti i tumori nelle donne. Il tumore del colon-retto-ano con 23.700 nuovi casi (12,7% dei tumori femminili) rappresenta il secondo tumore più frequente, seguito da 14.000 nuovi casi di tumore del polmone (7,4% dei tumori femminili) e da 10.200 tumori dell'endometrio (5,5% dei tumori femminili). Tra le sedi che rappresentano meno del 5% di tutti i tumori nelle donne, si segnalano il tumore della tiroide (8.700 casi), del pancreas (8.000 casi), i linfomi non-Hodgkin (6.300 casi), i tumori dello stomaco e della vescica (6.000 casi per entrambe le patologie), e i melanomi (5.700 casi) (Tab. 10).

Commento

Erano 376.600 (194.700 negli uomini e 181.900 nelle donne) i nuovi casi di tumori stimati per il 2020 in Italia sulla base dei dati raccolti dai Registri Tumori italiani e

Tipo/sede	Uomini	Donne	Totale
Tutti i tumori*	208	187	395
Mammella		55.9	55.9
Colon-Retto-Ano	26.8	23.7	50.5
Polmone	29.8	14.0	43.8
Prostata	41.1		41.1
Vescica	23.7	6.0	29.7
Stomaco	9.0	6.0	15.0
Pancreas	6.8	8.0	14.8
Linfomi non Hodgkin	8.1	6.3	14.4
Melanoma	7.0	5.7	12.7
Rene	7.9	4.8	12.7
Tiroide	3.5	8.7	12.2
Fegato	8.2	4.0	12.2
Endometrio		10.2	10.2
Leucemie, tutte	5.3	4.3	9.6

TABELLA 10. Numero stimato di nuovi casi di tumore maligno in Italia nel 2023 (x1.000), per tipo di tumore e sesso

*Esclusi i tumori della cute diversi dai melanomi - Fonte Cancer tomorrow IARC - All Rights Reserved 2023 - Data version: 2020

pubblicati su “I Numeri del cancro in Italia: 2020” (pag.12). Una stima sostanzialmente sovrapponibile a quella prodotta dalla IARC per il 2020 qui illustrata e che ha rappresentato il punto di partenza per il calcolo del numero di nuove diagnosi oncologiche in Italia nel 2023.

L'aumento a 395.000 del numero assoluto dei casi di tumore in Italia nel 2023 (di poco inferiore a quanto previsto per il 2022 dall'European Network of Cancer Registries) rappresenta la continuazione di un andamento crescente del numero di nuovi casi di tumori, e pone interrogativi per i quali attualmente non ci sono risposte esaurienti. Va sottolineato che la costante crescita negli anni del numero assoluto dei casi di tumore attribuibile al continuo invecchiamento della popolazione è in contrasto con la continua discesa dei tassi di incidenza standardizzati per età documentata in Italia e in molti Paesi a medio-alto reddito⁷. Dal punto di vista della accuratezza queste proiezioni (basate sull'assunzione di andamenti lineari dei tassi di incidenza) vanno interpretate con cautela per la assenza di informazioni sufficienti a tenere conto degli effetti a medio e lungo termine dell'impatto della pandemia da COVID-19.

Come accennato in precedenza, per alcune sedi neoplastiche una riduzione dei casi nei primi mesi pandemici, dovuta all'interruzione dei servizi, pare essere stata compensata nel breve periodo con un ritorno delle incidenze a livelli pre-pandemici².

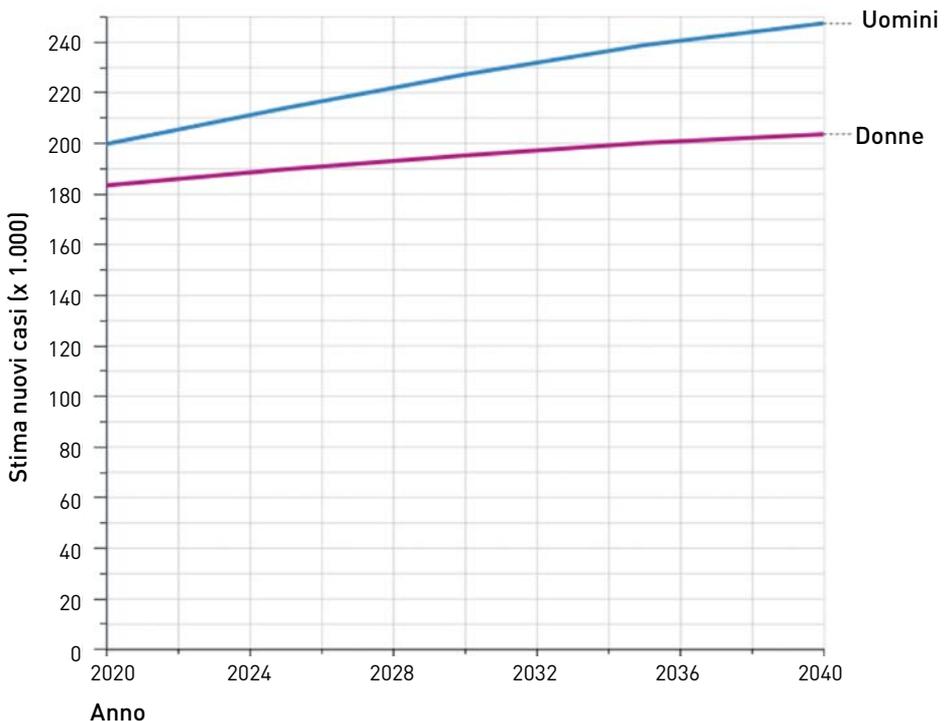


FIGURA 20. Stima dei nuovi casi in Italia dal 2020 al 2040, uomini e donne, età 0-85+. Tutti i tumori escluso cancro della pelle non melanoma. Fonte Cancer tomorrow IARC - All Rights Reserved 2023 – Data version: 2020

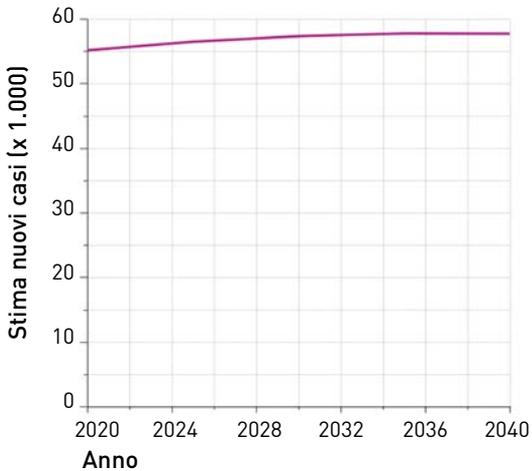
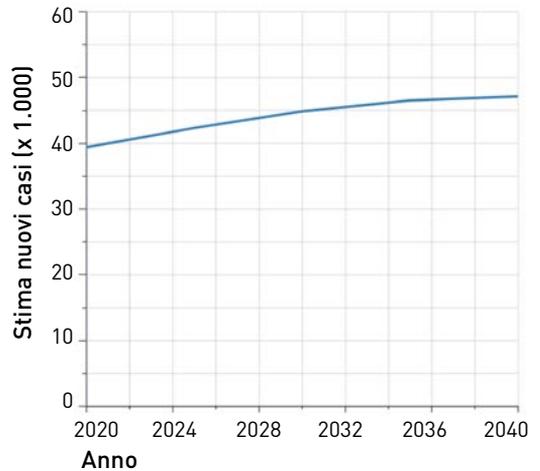
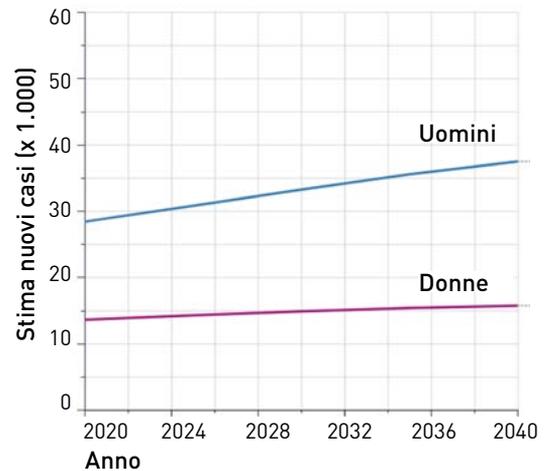
A. Cancro alla mammella**B. Cancro alla prostata****C. Cancro al polmone**

FIGURA 21. Stima dei nuovi casi in Italia dal 2020 al 2040, uomini e donne, età 0-85+

Fonte Cancer tomorrow IARC - All Rights Reserved 2023 - Data version: 2020

In aggiunta alla mancata possibilità di prevedere gli effetti diretti, la pandemia può anche influenzare indirettamente la capacità dei sistemi sanitari di garantire gli standard pre-pandemici in oncologia - p.es., con un impatto negativo sulla organizzazione e adesione agli screening. Per altri tumori, quali quelli della prostata e della tiroide, cambiamenti legati alle modificazioni organizzative imposte dalla pandemia possono rendere le stime poco affidabili.

In conclusione, queste stime dei nuovi casi di tumore che si verificheranno in Italia nell'anno 2023 sembrano indicare – con i limiti interpretativi sopra descritti - un aumento del numero assoluto dei tumori in contrasto con l'andamento decrescente dei tassi di incidenza aggiustati per età.

Una osservazione che invita sempre di più a rafforzare le azioni per contrastare il ritardo diagnostico (con inevitabili aumenti della frequenza dei tumori in stadio avanzato) e a favorire la prevenzione primaria e secondaria dei tumori tramite il controllo dei fattori di rischio noti, a partire dal fumo di tabacco, dall'obesità, dalla attività fisica, al consumo di bevande alcoliche e alla necessità di favorire le vaccinazioni contro le infezioni note per causare tumori.

BIBLIOGRAFIA

1. Bray F, Møller B. Predicting the future burden of cancer. *Nat Rev Cancer* 2006; 6: 63–74.
2. Johansson ALV et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer diagnosis based on pathology notifications: A comparison across the Nordic countries during 2020. *Int J Cancer*, 2021; 151:381-395.
3. Greene G et al. Impact of the SARS-CoV-2 pandemic on female breast, colorectal and non-small cell lung cancer incidence, stage and healthcare pathway to diagnosis during 2020 in Wales, UK, using a national cancer clinical record system. *Br J Cancer* 2022; 127:558-568.
4. Trama A et al. COVID-19 outbreak in Lombardy: impact on reducing solid cancer diagnosis in 2020. *Int J Cancer* 2022; 151:1502-1511).
5. Mangone L. et al. The incidence of cancer at the time of COVID-19 in Northern Italy. *Annals of Oncology Research*. Vol. 2 (No. 2) 2022 June.
6. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. *Int J Cancer*. 2021. doi:10.1002/ijc.33588
7. Luo Q et al. Cancer incidence and mortality in Australia from 2020 to 2044 and an explanatory analysis of the potential effect of treatment delays during the COVID-19 pandemic: a statistical modelling study. *Lancet Public Health* 2022; 7:e537-48.

2.5 La diffusione degli screening oncologici in Italia: andamento nel periodo 2018-2022

Paola Mantellini^{1,2}, Patrizia Falini^{1,2}, Giuseppe Gorini¹, Francesca Battisti^{1,2}, Paola Armaroli³, Pamela Giubilato³, Manuel Zorzi⁴, Claudio Barbiellini Amidei⁴, Jessica Elisabeth Stocco⁴, Marco Zappa²

¹Istituto per lo studio, la prevenzione e la rete oncologica (ISPRO), Firenze

²Osservatorio Nazionale Screening (ISPRO), Firenze

³Centro Prevenzione Oncologica (CPO) Piemonte Città della Salute e della Scienza, Torino

⁴Registro Tumori del Veneto, Azienda Zero, Padova

Introduzione

I programmi di screening oncologico sono compresi tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA-DPCM 12 Gennaio 2017) e la loro attività viene monitorata attraverso una serie di analisi effettuate dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS)¹ e dalla sorveglianza PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia)². L'ONS è un network di coordinamenti regionali che funge da organo tecnico di supporto al Ministero della Salute e alle Regioni ed è deputato al monitoraggio dell'andamento dei programmi di screening e al conferimento degli indicatori di adempimento dei LEA e del Nuovo Sistema di Garanzia. Gli screening oncologici per il tumore della mammella, della cervice uterina e del colon-retto sono rivolti a tutti i cittadini residenti sul territorio italiano e rispettivamente alle donne di età compresa tra 50 e 69 anni (mammografia offerta ogni 2 anni), a quelle tra 25 e 64 anni (Pap test offerto ogni tre anni tra i 25 ed i 30/35 anni e HPV test offerto ogni cinque anni alle donne di età compresa tra i 30/35 ed i 64 anni), a uomini e a donne di età compresa tra 50 e 69 anni (test per la ricerca del sangue occulto ogni due anni o rettosigmoidoscopia offerta una volta nella vita a soggetti di 58-60 anni di età). In alcune regioni, già da qualche anno, sono stati estesi i limiti di età per l'invito relativamente allo screening mammografico (dai 45 ai 74 anni) e coloretale (dai 50 ai 74 anni). Tali iniziative sono state finanziate con fondi regionali ulteriori e non rientrano nei LEA anche se è opportuno precisare che sia nel Piano Nazionale della Prevenzione 2020-2025 che nel Piano Oncologico Nazionale 2023-2027 l'allargamento delle fasce di età rappresenta un obiettivo prioritario.

In questo capitolo l'andamento dei programmi di screening per il tumore della mammella, del colon-retto e della cervice uterina relativamente alla fascia LEA, viene descritto presentando i dati di un arco temporale di 5 anni, in modo da fornire un quadro che include sia la fase pre-pandemica relativa al 2018-2019 che quella pandemica relativa al 2020-2021 e il 2022, anno che dovrebbe rappresentare l'inizio della fase di assestamento.

L'indicatore di copertura del Nuovo Sistema di Garanzia

In questo capitolo si riporta l'andamento quinquennale dell'indicatore di copertura del Nuovo Sistema di Garanzia (NSG) – Prevenzione Collettiva e Sanità Pubblica (Indicatori Sottoinsieme Core) per lo screening mammografico, coloretale e cervicale. L'indicatore di copertura NSG dello screening rappresenta la proporzione di utenti che hanno effettuato il test di screening sul totale della popolazione bersaglio avente diritto (popolazione di riferimento: ISTAT) per ogni specifico anno di osservazione. Questo

indicatore esprime da una parte la capacità di offerta del programma e dall'altra la propensione dei cittadini a partecipare.

Screening mammografico – Periodo 2018-2022

Nella Figura 22 sono riportati i valori dell'indicatore per il periodo 2018-2022, per macroarea geografica (Nord, Centro, Sud e Isole) e complessivi per l'Italia. Il valore nazionale, che nel periodo pre-pandemico era al 46%, nel 2020 si era attestato al 30%, ritornando nel 2021 in linea (46%) con il biennio 2018-2019, nel 2022 mostra un lieve calo (43%). Analizzando i dati per macroarea nel 2022 la maggiore contrazione dell'indicatore si osserva al Nord passando dal 63% nel 2021 al 54% nel 2022, mentre vi è una sostanziale tenuta al Centro e un aumento di 3 punti percentuali al Sud e Isole (23% nel 2021 e 26% nel 2022). La riduzione di copertura al Nord non è omogenea in tutte le regioni ed è più spiccata in Emilia-Romagna (84% nel 2021 e 67% nel 2022) ed in Piemonte (dal 57% del 2021 al 43% del 2022), mentre più contenuta è la flessione in Lombardia (dal 56% nel 2021 al 50% nel 2022), in Friuli Venezia Giulia (dal 57% nel 2021 al 54% nel 2022) e in Veneto (dal 66% nel 2021 al 60% nel 2022). Le motivazioni della flessione osservata sono molteplici e differenti da una regione all'altra. In alcune regioni il 2021 si è caratterizzato per un recupero consistente dei ritardi invitando molto più popolazione di quella avente diritto per quell'anno, mentre nel 2022 l'estensione degli inviti si è ridotta in alcuni casi anche sensibilmente a testimonianza che non è stato possibile mantenere le iniziative di recupero attuate nell'anno precedente. In altri casi la priorità nella modalità di invito ha avuto un ruolo consistente: infatti mentre nel 2021 (e in parte anche nel 2020) si è data precedenza all'invito alle persone che avevano aderito in precedenza, nel 2022 vi è stata una maggiore proporzione di inviti rivolti a persone che non avevano mai partecipato e che essendo meno propense ad aderire hanno determinato una riduzione della copertura. Relativamente alle altre macroaree è da sottolineare una riduzione di copertura di 22 punti percentuali rispetto al 2021 in Basilicata e una flessione più contenuta in Toscana (6 punti percentuali) e Umbria (9 punti percentuali).

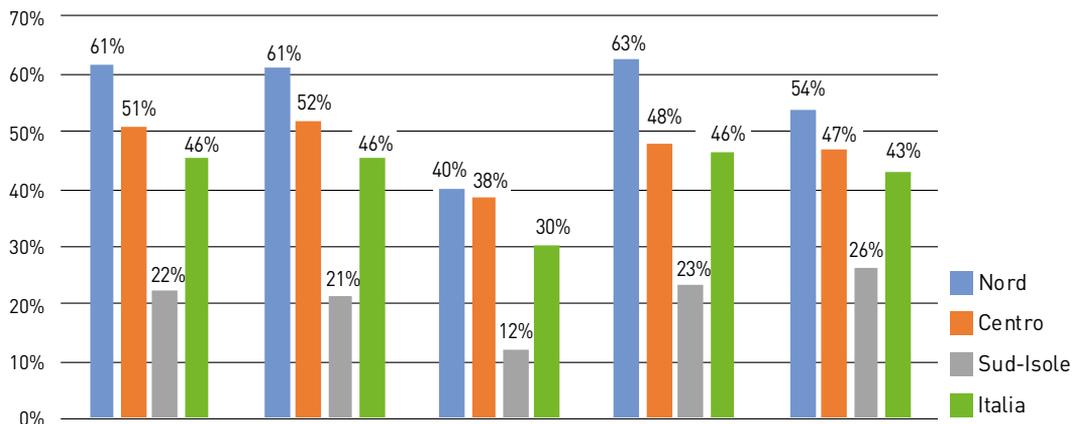


FIGURA 22. Indicatore di copertura NSG dello screening mammografico. Proporzione di donne che hanno effettuato la mammografia di screening sul totale della popolazione avente diritto, per macroarea geografica e complessiva. Periodo 2018-2022

Screening colorettales – Periodo 2018-2022

Il livello di copertura dello screening colorettales è decisamente inferiore ai valori registrati per lo screening mammografico, sia per macroarea geografica che complessivamente per l'Italia. (Fig. 23) Negli anni 2018 e 2019, il valore complessivo si attestava al 31% e 30% rispettivamente per ridursi al 17% nel 2020. Nel 2021 si è osservata una notevole ripresa con un valore analogo a quello del 2019. Nel 2022 il valore nazionale (27%) è in flessione di 3 punti percentuali rispetto al 2021. Come per lo screening mammografico si osservano forti disomogeneità tra macroaree e una maggiore riduzione dell'indicatore si osserva nella macroarea Nord (45% nel 2021 e 38% nel 2022) seguita da una flessione più contenuta al Centro (31% nel 2021 e 28% nel 2022). La macroarea Sud e Isole mostra un aumento di due punti percentuali, ma la copertura (12%) è decisamente sub-ottimale. A livello di macroarea Nord si osservano riduzioni di copertura, seppur contenute, in Emilia-Romagna, Valle D'Aosta, Piemonte, Liguria, PA di Trento e Veneto. Delle quattro Regioni della macroarea Centro solo la regione Marche registra un aumento di copertura di 3 punti percentuali (29% nel 2021 e 32% nel 2022). Al di là dell'andamento osservato nel 2022, è necessario ricordare che già in epoca pre-pandemica i livelli di copertura di questo screening non erano adeguati, in parte perché alcune regioni, specialmente al Sud e Isole, non avevano ancora implementato in maniera sistematica questo intervento sul proprio territorio. Al di là della ridotta offerta in alcuni territori, pesa su questo screening anche la scarsa partecipazione della popolazione che, anche nelle regioni in cui il programma di screening è a regime da tempo, ha più di rado raggiunto i valori osservati nello screening mammografico.

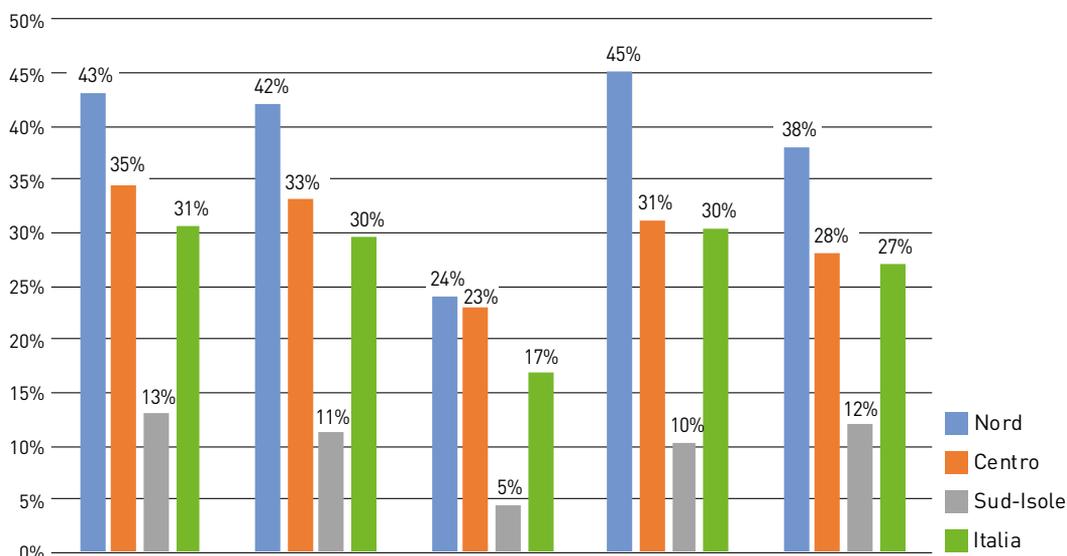


FIGURA 23. Indicatore di copertura NSG dello screening colorettales. Proporzioni di uomini e donne che hanno effettuato un test di screening (ricerca del sangue occulto fecale o rettosigmoidoscopia) sul totale della popolazione avente diritto, per macroarea geografica e complessiva. Periodo 2018-2022

Screening cervicale – Periodo 2018-2022

Lo screening cervicale mostra un andamento un po' diverso rispetto agli altri due screening, con valori complessivi pre-pandemici intorno al 39%, un calo al 23% nel 2020, un livello di copertura del 35% nel 2021 e un ulteriore avanzamento pari al 41% nel 2022. (Fig. 24) Per la corretta lettura di questi dati è bene tenere presente che la prevenzione del tumore del collo dell'utero riconosce una componente opportunistica molto rilevante e questo rende ragione dei valori di copertura osservati. Nel 2022 il miglioramento della copertura rispetto al 2021 interessa particolarmente il Nord ed il Sud e Isole: questo miglioramento è, almeno in parte, da imputare alla maggiore estensione degli inviti alla popolazione con una contemporanea transizione da Pap test a HPV test a partire dai 30 anni. La Lombardia, che storicamente si è caratterizzata per bassi livelli di copertura, dimostra un importante impegno nell'aumentare l'offerta di invito con un valore di estensione del 20% nel 2021 e del 46% nel 2022. Ancora più eclatante l'offerta di invito operata in Puglia dove l'estensione passa dal 61% nel 2021 al 119% nel 2022. Anche la Sardegna dimostra un miglioramento nella capacità di invito. Complessivamente quasi tutte le regioni riescono a garantire o a migliorare la copertura rispetto al 2021 ad eccezione dell'Umbria che registra un calo consistente nell'offerta di invito (139% nel 2021 e 75% nel 2022).

Conclusioni

Complessivamente anche nel 2022 i dati presentati confermano il gradiente Nord-Sud osservato sia durante la pandemia che nel periodo precedente. Il dato aggiornato

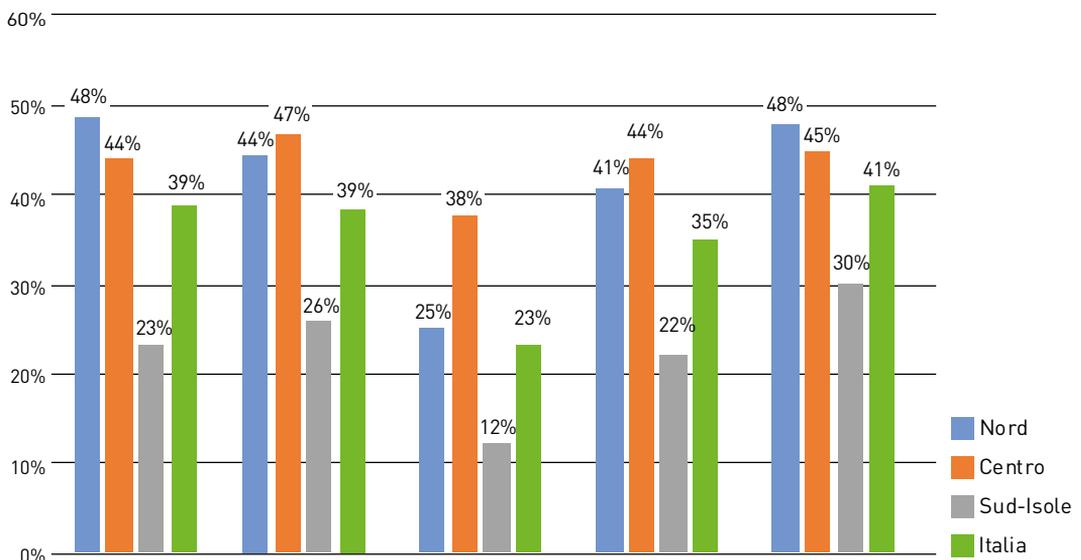


FIGURA 24. Indicatore di copertura NSG dello screening cervicale. Proporzione di donne che hanno effettuato un test di screening (Pap test o HPV test) sul totale della popolazione avente diritto, per macroarea geografica e complessiva. Periodo 2018-2022

al 2022 mostra, almeno per quanto riguarda lo screening mammografico e coloretale, una considerevole e generalizzata difficoltà a mantenere le performance osservate nel 2021. In molti casi, si può dire che gli effetti della pandemia “si ripercuotono” anche nel 2022. Infatti, nel 2021 in particolare si è aumentata l’offerta di invito recuperando chi era rimasto in sospeso, ma quello che è successo in molte realtà è uno slittamento delle coorti di invito o, se lo si vuole dire in altre parole, un allungamento del periodo di invito. In sostanza, nel 2021 nella maggior parte delle regioni (in particolare del Nord e del Centro) sono stati invitati tutti gli utenti che avevano diritto all’invio del 2020. Questo ha comportato che una quota parte di utenti da invitare nel 2021 sia stata posticipata, seppure solo di pochi mesi, al 2022 e che di conseguenza ci si può aspettare che una quota parte degli invitabili del 2022 sia slittata al 2023. Per evitare che questo succedesse era necessario che gli impegni e gli sforzi operati da molte regioni nel 2021 fossero mantenuti anche nel 2022 e purtroppo questo è avvenuto solo in parte. A questa considerazione si aggiungono, come precedentemente accennato, le scelte operate in termini di priorità. Se in un anno si sono invitati principalmente i già aderenti ai round precedenti, è inevitabile che nell’anno successivo la proporzione di soggetti non aderenti da invitare sia preponderante e incida quindi negativamente sul valore di copertura. È da salutare invece positivamente la tenuta dello screening cervicale con importanti avanzamenti per quanto riguarda la transizione a screening con HPV primario.

La tematica su come recuperare, anche se prioritariamente incentrata sulle regioni del Sud e Isole, è stata affrontata in un altro capitolo di questo volume a cui si rimanda, ma è importante sottolineare che abbiamo una sfida importante alle porte: entro il 2025 in tutta la Comunità Europea gli screening dovranno essere offerti ad almeno il 90% degli aventi diritto. Purtroppo, non abbiamo molto tempo e senza un importante avanzamento delle regioni del Sud e Isole non saremo in grado di raggiungere questo traguardo. Non solo, garantire l’invito non basta perché affinché lo screening sia efficace è necessario che la popolazione partecipi. Questo significa che è quanto mai necessario adottare campagne permanenti di sensibilizzazione della popolazione congiunte ad una offerta capillare e fruibile. In questo senso, è importante che la comunità scientifica e sanitaria approfondisca la riflessione sul DM 77 del 2022. In tale Decreto la prevenzione in generale e lo screening in particolare sono solo marginalmente citati: appare quindi necessaria una spinta affinché queste tematiche siano prese in carico a pieno titolo nell’ambito della riorganizzazione della sanità territoriale.

BIBLIOGRAFIA

1. www.osservatorionazionale screening.it
2. <https://www.epicentro.iss.it/passi/>

2.6 Screening del tumore polmonare: stato dell'arte e prospettive future in Italia

Giulia Veronesi¹, Giuseppe Gorini², Piergiorgio Muriana¹, Ugo Pastorino³

¹IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

²Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO), Firenze

³IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori (INT), Milano

Introduzione

Il tumore del polmone rimane ancora oggi una delle principali cause di morbidità e mortalità oncologica in tutto il mondo. Secondo l'analisi del database GLOBOCAN 2020, nel corso del 2020 sono stati registrati oltre 2.000.000 di casi, rappresentando l'11,4% di tutti i tumori, e quasi 1.800.000 persone sono decedute a causa di questa malattia.

Come è noto, l'incidenza e la mortalità del tumore ai polmoni sono strettamente correlate al consumo di tabacco. Gli sforzi nella prevenzione primaria, volti a promuovere la cessazione del fumo, hanno globalmente contribuito a ridurre i tassi di incidenza per tumore rispetto a 35 anni fa. Tuttavia questa affermazione non rispecchia completamente quanto accaduto nel caso del tumore polmonare: sebbene sia stata ad esempio osservata una riduzione della mortalità negli uomini sia nel Regno Unito che nei paesi dell'UE, rispettivamente a partire dal 1970 e dal 1985, si registrano ancora tassi elevati tra le donne, specialmente in età più avanzata, e l'incidenza è in aumento in nazioni europee altamente popolate come Francia, Italia e Spagna. Inoltre, una proporzione significativa di nuovi casi di tumore del polmone è correlata a fattori diversi dal fumo, come l'inquinamento ambientale, l'esposizione all'amianto e al radon.

Per ridurre efficacemente l'incidenza del cancro ai polmoni, è necessario adottare misure a diversi livelli, come migliorare il controllo dell'inquinamento ambientale e sui posti di lavoro, implementare le politiche di restrizione del tabacco e la promozione dei programmi di prevenzione primaria al fine di aumentare la consapevolezza sociale sui danni legati al fumo di sigaretta. È altresì importante favorire la prevenzione secondaria attraverso programmi di screening del tumore polmonare (lung cancer screening, LCS) rivolti a una popolazione selezionata ad alto rischio.

Sopravvivenza del tumore del polmone e l'impatto dei programmi di LCS

La prognosi dei pazienti affetti da tumore del polmone è infausta, con una sopravvivenza globale (OS) a 5 anni intorno al 16% in Italia. Questo dato è strettamente dipendente dallo stadio della malattia alla diagnosi: infatti la sopravvivenza a 5 anni varia da circa il 60-70% nel caso di tumori localizzati, al 30-40% nei pazienti con malattia estesa a livello loco-regionale, e solo al 7-10% in caso di malattia metastatica a distanza.

Considerando che quasi quasi il 70% dei pazienti con carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC) in stadio I sono asintomatici, la mancanza di segni e sintomi rappresenta la principale causa di ritardo diagnostico, quando presente, l'insorgenza di ogni singolo sintomo è comunque aspecifica. Di conseguenza, il 44% in totale dei pazienti presenta una malattia metastatica già al momento della diagnosi, mentre solo il 26% in stadio iniziale.

Al contrario, nell'International Early Lung Cancer Action Project (I-ELCAP), un programma di LCS condotto su oltre 31.000 soggetti ad alto rischio sottoposti annualmente a tomografia computerizzata spirale (TC) tra il 1993 e il 2005, l'85% dei pazienti con cancro del polmone è stato diagnosticato con tumore in stadio clinico I. All'interno di questo gruppo, l'OS a 10 anni ha raggiunto l'88%, ed è risultata ancora migliore (92%) tra i pazienti trattati con resezione chirurgica radicale.

Più recentemente, in uno studio randomizzato controllato (RCT) condotto negli Stati Uniti su 53.454 individui ad alto rischio - il National Lung Screening Trial (NLST), i soggetti sottoposti a screening con 3 cicli annuali di TC a bassa dose di radiazioni (LDCT) hanno mostrato una riduzione della mortalità per cancro del polmone del 20% rispetto a un gruppo di controllo sottoposto a radiografia del torace standard (CXR) ($p=0,004$). Inoltre, il tasso di mortalità da qualsiasi causa è risultato ridotto del 6,7% nel gruppo LDCT in maniera statisticamente significativa ($p=0,02$).

Lo studio NLST è stato il primo ampio RCT a dimostrare l'efficacia del LCS nel prevenire la mortalità per cancro del polmone in soggetti ad alto rischio. È necessario considerare inoltre che l'effetto sulla mortalità è stato probabilmente sottovalutato a causa della breve durata dell'osservazione (3 anni) senza eseguire ulteriori controlli aggiuntivi. Lo studio inoltre non includeva un programma di prevenzione primaria.

Sulla base dei risultati dell'NLST, la LDCT è diventata la metodica 'gold standard' per lo screening del cancro del polmone nei fumatori ad alto rischio. Nel frattempo, altri RCT e studi a singolo braccio sono stati disegnati e condotti in Europa e nel mondo.

Nel 2020 sono stati pubblicati i risultati dello studio Netherlands-Leuven Longkanker Screenings Onderzoek (NELSON). Questo studio ha confermato a livello europeo il beneficio sulla mortalità per tumore del polmone correlato allo screening con TC a bassa dose in una popolazione ad alto rischio, con risultati anche migliori rispetto allo studio NLST. A differenza di quest'ultimo, i noduli rilevati con la TC sono stati ulteriormente analizzati da un software di segmentazione semiautomatico e un sistema a doppia lettura da parte di un radiologo specializzato per determinare il volume del nodulo e il suo tempo di raddoppiamento volumetrico (VDT).

L'esperienza in Italia: studi randomizzati e osservazionali

In tutta Europa, diversi studi, sia randomizzati che osservazionali a singolo braccio, sono stati condotti in passato o sono attualmente in corso.

Lo studio DANTE (Detection and Screening of Early Lung Cancer by Imaging Technology and Molecular Essays) è stato un RCT prospettico avviato nel 2001 con lo scopo principale di valutare l'impatto dello screening con LDCT sulla mortalità per cancro del polmone rispetto alla pratica clinica standard in assenza di screening.

La prima analisi dello studio DANTE dopo 3 anni di follow-up non è tuttavia riuscita a dimostrare un beneficio significativo dello screening sulla mortalità globale e cancro-specifica, sebbene una percentuale maggiore sia di tumori polmonari complessivamente (4,7% vs 2,8%, $p=0,016$) che di tumori in stadio iniziale (2,6% vs 1,0%, $p=0,004$) siano stati diagnosticati nel gruppo sottoposto a screening. Una successiva revisione dello studio ha confermato questi risultati dopo un follow-up mediano di 8 anni.

Nel 2012 sono stati presentati i risultati del follow-up a 5 anni dello studio Mul-

ticentric Italian Lung Detection (MILD). I partecipanti sono stati randomizzati in 3 coorti: soggetti non sottoposti a screening, LDCT annuale e LDCT biennale; tutti i partecipanti hanno seguito anche un programma di cessazione dal fumo. Il principio alla base dell'esecuzione di una TC biennale risiede nel tentativo di migliorare la sostenibilità economica del LCS e di ridurre l'esposizione alle radiazioni senza tuttavia peggiorare l'accuratezza del programma. Inoltre, nel processo diagnostico delle lesioni sospette riscontrate sono stati inclusi sia l'utilizzo di un software per la valutazione volumetrica automatizzata (CAD) che l'integrazione con la tomografia a emissione di positroni con fluorodesossiglucosio (FDG-PET). Questi hanno permesso di ridurre significativamente il numero di procedure invasive per malattia benigna rispetto alle precedenti esperienze (9%).

Sebbene l'incidenza di cancro del polmone sia risultata più elevata nei gruppi sottoposti a screening rispetto alla coorte di controllo ($p=0,025$), sia la mortalità complessiva che quella per cancro non hanno mostrato differenze significative nei 3 gruppi di studio ($p=0,13$ e $p=0,21$).

La dimostrazione dell'equivalenza dei controlli con LDCT biennale e annuale nell'identificazione sia di tumori in stadio I (70% vs 62%, $p=0,53$) che delle malattie resecabili (85% vs 83%, $p=0,57$) è stato comunque un risultato importante dello studio.

Una successiva analisi aggregata dei database MILD e DANTE, comprendente oltre 3.600 soggetti sottoposti a LDCT e oltre 2.900 soggetti non sottoposti a screening con follow-up a lungo termine (mediana 8,2 anni), ha dimostrato una riduzione non significativa dell'11% della mortalità complessiva e del 17% della mortalità cancro-specifica nel gruppo screenato. Gli autori dello studio hanno sottolineato che una riduzione della mortalità per cancro è risultata evidente dopo 4 anni di follow-up. Un'ulteriore analisi ha documentato che, pur in assenza di una differenza significativa in termini di mortalità globale, il rischio di mortalità cancro-specifica è stato ridotto all'1,7% nel gruppo di studio rispetto al 2,5% del braccio di controllo (hazard ratio - HR 0,61, $p=0,02$) dopo 10 anni di follow-up, confermando un vantaggio dello screening prolungato nel tempo.

Lo studio Continuous Observation of SMOKing Subjects (COSMOS) è stato uno studio prospettico a braccio singolo in cui sono stati arruolati nell'arco di un anno 5.203 soggetti ad alto rischio, sottoposti a follow up per 10 anni con LDCT annuale. I criteri di inclusione coinvolgevano soggetti di età sopra i 50 anni, fumatori di almeno 20 pacchi-anno ed ex fumatori da meno di 15 anni.

Nei primi 5 anni di screening, in 175 pazienti è stata posta una diagnosi di tumore del polmone, il 78% dei quali si presentava come malattia in stadio I. Una resezione completa (R0) è stata ottenuta nell'87% dei casi con un tasso di complicanze ridotto. La sopravvivenza globale a 5 anni dei soggetti sottoposti a screening è stata del 78%. L'obiettivo principale di questo studio era dimostrare la fattibilità di un LCS in una popolazione reale basato sull'applicazione di un protocollo strutturato per limitare il numero di FP, e quindi la necessità di ulteriori indagini, il tasso di sovradiagnosi e i possibili rischi indotti dallo screening stesso.

Nello studio COSMOS sono stati ottenuti diversi risultati importanti. In primo luogo, l'integrazione nel protocollo della PET selettiva per la valutazione dei noduli di dimensioni maggiori (>8 mm) o di quelli in accrescimento ha consentito bassi tassi

di richiamo (6,4% complessivo) e di procedure invasive. Negli ultimi 5 anni di studio, una media di solo il 2% dei pazienti sottoposti a biopsia chirurgica di lesioni sospette è risultato benigno. La stima del VDT è stato un altro fattore importante che è stato considerato nel processo diagnostico. I pazienti con tumori comparsi nel corso del follow-up e quelli con VDT <400 giorni (in rapida crescita) hanno mostrato una prognosi peggiore rispetto a coloro con tumori indolenti (VDT \geq 600 giorni) a causa di tassi più elevati di mortalità tumore-specifica (9,2% vs 4,1% vs 0,9% all'anno).

Diversamente dalla maggior parte degli altri modelli incentrati sulla selezione della popolazione target, è stato delineato un nuovo modello di rischio di cancro al polmone per definire un intervallo di screening appropriato. Questo modello impiega sia informazioni epidemiologiche (ad es. età e abitudine al fumo) che altre derivate dalla TC basale (presenza di enfisema, eventuali caratteristiche del nodulo e altro) per valutare il rischio annuale di sviluppo del cancro del polmone, ed è stato recentemente validato in uno studio in cui soggetti a basso rischio (<0,6%) sono stati seguiti con LDCT biennale, mentre quelli ad alto rischio sono stati sottoposti a screening annuale. I due gruppi hanno mostrato un rapporto cancro polmonare/CT significativamente diverso (rispettivamente 1/55 vs 1/31), confermando che il follow-up biennale è non solo adeguato per soggetti a basso rischio, ma permette inoltre di ridurre i costi e i potenziali danni indotti dalle radiazioni.

Dopo 10 anni di follow-up, è stato segnalato solo un caso di tumore maggiore indotto da radiazioni ogni 108 tumori polmonari diagnosticati, dato trascurabile considerando il potenziale effetto di riduzione sulla mortalità derivato dal trattamento precoce dei tumori polmonari identificati in corso di LCS. Inoltre, va sottolineato che l'esposizione alle radiazioni potrebbe essere ulteriormente ridotta con i futuri progressi tecnologici degli scanner CT, la modulazione dei protocolli LDCT e l'applicazione di intervalli di screening personalizzati.

Integrazione della cessazione del fumo con lo screening del tumore del polmone con TC a bassa dose: il trial ITALUNG e i progetti pilota CCM 2019 e ITALUNG-2

I trial sullo screening del tumore polmonare con TC a bassa dose (LDCT) sono efficaci nel ridurre la mortalità per tumore del polmone, come risulta da una recente meta-analisi sui nove studi randomizzati e controllati condotti su questo screening nel mondo.

Tra i trial compresi in questa meta-analisi, in ITALUNG, condotto in Toscana dal 2004 al 2013, è stata osservata una riduzione del 30% della mortalità per tumore del polmone. Circa la metà dei pazienti con tumore del polmone del braccio d'intervento ha potuto effettuare un trattamento chirurgico, rispetto a solo un quarto dei soggetti con tumori del polmone nel gruppo di controllo. Inoltre più di un terzo dei casi nel braccio di intervento è risultato in stadio I. I soggetti reclutati in ITALUNG sono stati invitati a smettere di fumare e, per i soggetti reclutati a Pisa (25% del totale), l'accesso al centro anti-fumo (CAF) è stato facilitato dal fatto che era ubicato nello stesso dipartimento ospedaliero dove veniva effettuato il reclutamento. È stata osservata una probabilità di smettere di fumare tre volte superiore tra chi, reclutato per lo screening del polmone, aveva anche partecipato ai programmi per smettere offerti dal CAF di

Pisa. La partecipazione allo screening del polmone rappresenta quindi un “teachable moment” per smettere di fumare, in particolare quando l’attività di promozione della cessazione del fumo viene strutturata come parte integrante del percorso di screening. Infine nello studio ITALUNG è stato evidenziato che lo screening con LDCT può ridurre anche la mortalità cardiovascolare attraverso la segnalazione di calcificazioni coronariche negli esami TC.

In Italia si stanno conducendo due studi pilota coordinati dall’Istituto per lo Studio, la Prevenzione e la Rete Oncologica (ISPRO): ITALUNG-2, finanziato dalla Regione Toscana, e il programma CCM 2019 Azioni centrali, finanziato dal Ministero della Salute. Entrambi prevedono l’esecuzione di due round annuali di LDCT, in combinazione con l’invito alla cessazione del fumo, per 1.170 forti fumatori ed ex forti fumatori da meno di 10 anni, di età compresa tra 55 e 75 anni, con una storia di fumo ≥ 30 pacchetti-anno, in tre aree della Regione Toscana (Firenze, Pisa, Massa), in Lombardia (Milano) e in Piemonte (Torino). I Centri si sono organizzati su diversi livelli di centralizzazione: Milano (200 soggetti) e Pisa (335 soggetti) effettuano tutto il percorso di screening (reclutamento, LDCT, percorso di disassuefazione dal fumo, follow-up delle LDCT positive) all’interno della struttura ospedaliera; Torino (200 soggetti), Firenze (335 soggetti) e Massa (100 soggetti) effettuano il reclutamento e il percorso antifumo sul territorio, mentre LDCT e follow-up delle LDCT positive vengono effettuate presso ospedali di riferimento.

In questi studi sono state messe in atto strategie di reclutamento diversificate: il coinvolgimento di personale sanitario (medici di medicina generale [MMG], medici dei CAF) permette di reclutare soggetti conosciuti per lo loro storia di fumo, mentre la possibilità di auto-candidarsi tramite chiamata, invio di e-mail o iscrizione online, permette di reclutare soggetti che hanno saputo della possibilità di partecipare allo screening del polmone non da personale sanitario, ma tramite conferenze stampa e articoli su stampa locale. Negli studi pilota è prevista la figura del reclutatore che si reca presso i poliambulatori di MMG/CAF, laddove si intercettano i soggetti da reclutare, al fine di facilitarne la partecipazione e la presa in carico. Il reclutatore verifica i criteri di eleggibilità dei soggetti, illustra lo studio e acquisisce il consenso informato, fissa gli appuntamenti per la LDCT e infine somministra l’avviso breve per smettere di fumare, mostrando il sito web <http://www.liberodalfumo.it/> creato ad hoc per aiutare i partecipanti agli studi pilota di ISPRO a smettere di fumare. Infine, il reclutatore indirizza i fumatori interessati ai CAF sul territorio per iniziare i percorsi di cessazione.

In base alla classificazione dei noduli polmonari Lung-RADS1.1, i soggetti con LDCT negative vengono sottoposti nuovamente a screening dopo un anno, mentre i soggetti con TC positive sono sottoposti ad una LDCT di conferma dopo 6 mesi, 3 mesi o 1 mese, a seconda delle caratteristiche dei noduli polmonari individuati dalla LDCT, oppure, in caso di reperti molto sospetti, sono inviati ad approfondimenti immediati. I partecipanti con TC positiva effettuano una visita pneumologica, così da creare un momento di confronto per comunicare il percorso di follow-up previsto.

Nei referti della TC è riportata anche la presenza di calcificazioni delle arterie coronarie per consentire ai MMG di valutare il rischio cardiovascolare dell’assistito e di effettuare ulteriori approfondimenti diagnostici o una rivalutazione della terapia cardiovascolare.

Fino a giugno 2023, sono stati reclutati 794 partecipanti, per la maggior parte forti fumatori (87%), dei quali 233 (34%) sono stati inviati ai CAF per intraprendere il percorso di cessazione del fumo. Sono state eseguite 722 TC a bassa dose, e per 87 pazienti la LDCT è risultata positiva (12%): tra questi, 41 partecipanti dovranno eseguire una LDCT di conferma a 6 mesi, 19 partecipanti a 3 mesi, 13 a 1 mese, mentre 14 soggetti (1,9% delle LDCT totali effettuate) sono stati inviati immediatamente a ulteriori accertamenti. Le calcificazioni coronariche moderate o severe sono state riportate nel 30% dei referti TC.

Gli studi pilota di ISPRO permettono di sviluppare strategie diversificate di reclutamento e di centralizzazione del percorso di screening adattate al contesto locale e alle diverse esigenze organizzative dei centri coinvolti. L'integrazione dei percorsi di cessazione del fumo con il programma di screening del polmone è stata accolta positivamente dai fumatori arruolati negli studi.

Le sfide dell'implementazione in Italia

Nel nostro Paese, il tumore del polmone ha un costo economico pari a circa 2,5 miliardi di euro anno, considerando sia i costi diretti sanitari, che i costi indiretti e/o sociali. Il maggiore determinante dei costi è rappresentato dalle cure ospedaliere sia in termini di interventi chirurgici che di trattamenti radio e chemioterapici per cui si può stimare un costo che supera nettamente il miliardo di euro. Ai costi sanitari si aggiungono i costi sociali la cui portata è particolarmente significativa, in quanto i costi indiretti legati alle ore di lavoro perse dai pazienti e/o dai loro caregiver, o alla necessità di pensionamenti anticipati possono eccedere grandemente i costi diretti riportati negli studi clinici. Oltre a ciò bisogna considerare i costi previdenziali, ossia i costi relativi alle prestazioni previdenziali, erogate dall'Istituto Nazionale di Previdenza Sociale (INPS) in favore dei soggetti affetti da una patologia tumorale, come l'Assegno Ordinario di Invalidità (AOI) e la Pensione di Inabilità (PI).

Nonostante recenti studi ne abbiano valutato la fattibilità e il rapporto costo-beneficio con circa 3.000 euro per anno di vita salvato aggiustato per la qualità di vita e messo a punto modelli di rischio per ottimizzare l'intervallo di screening, nel nostro Paese lo screening per il cancro del polmone non è ancora entrato nella pratica clinica e non rientra tra gli screening oncologici offerti dal SSN.

Recentemente le Istituzioni di Sanita Pubbliche Italiane (Ministero e Regioni) hanno recepito la necessità di presa in carico della tematica dello screening del tumore polmonare e l'importanza della sua priorità come arma per ridurre la mortalità del tumore polmonare. Sono stati avviati due studi pilota supportati con finanziamenti ministeriali (studio RISP e studio CCM) grazie ai quali si sta facendo strada la consapevolezza a livello istituzionale e di governance che lo screening polmonare deve rappresentare una delle priorità nella agenda sanitaria. Questi due studi pilota permetteranno di aprire la strada ad un più ampio programma istituzionale con fondi pubblici allo scopo di aumentare il numero dei beneficiari della prevenzione oncologica polmonare allo scopo di facilitare l'entrata dello screening del polmone nei LEA al pari di altri screening oncologici.

Le sfide per l'implementazione in Italia sono sostanzialmente basate sulla volontà politica di ottenere finanziamenti adeguati. La classe politica è ora allineata con la

comunità scientifica nel considerare lo screening del tumore polmonare come una priorità nell'agenda della politica sanitaria e l'esperienza del COVID-19 ha ancora di più sottolineato l'importanza di politiche di prevenzione pubblica e di salvaguardia della salute dei cittadini.

Dal punto di vista della valutazione costo-efficacia i dati sembrano estremamente favorevoli all'implementazione in Italia.

Recentemente, un'analisi del budget per l'implementazione del LCS in Europa ha dimostrato che l'istituzione di programmi nazionali di LCS in 28 Paesi europei potrebbe prevenire più di 18.000 decessi per cancro del polmone su 21 milioni di soggetti ad alto rischio a un costo sostenibile di circa 50.000 euro per persona salvata.

Definire i criteri più appropriati per il reclutamento non è l'unica criticità dell'implementazione su larga scala dello screening. Altri fattori di natura informativa, logistica ed economica possono influenzare la scarsa adesione dei soggetti a rischio, in particolare nei gruppi sociali più svantaggiati. Inoltre, è opinione comune che tutte le malattie fumo-correlate possano essere percepite come autoindotte, con il rischio di stigmatizzazione da parte della comunità, e conseguente minore ricorrenza all'assistenza medica.

Il programma UK Targeted Lung Health Check (THLC) è stato uno studio di implementazione per il LCS avviato nel distretto di Manchester (UK) nel 2016 e poi esteso a diversi altri distretti. Diverse strategie sono state adottate per favorire l'adesione di soggetti socialmente fragili. In primo luogo, lo studio stesso è stato identificato con il termine generico di "controllo della salute polmonare" per migliorare la dissociazione del concetto di screening dalla percezione negativa dell'abitudine tabagica e del cancro ai polmoni. In secondo luogo, il reclutamento è stato effettuato vicino a centri commerciali e altre strutture sociali e le LDCT sono state acquisite tramite scanner portatili. Questo approccio ha portato a una crescita della partecipazione della popolazione ad alto rischio con potenziali difficoltà nell'accesso alle strutture sanitarie. Infine, è stata adottata una politica di informazione continuativa del flusso del processo decisionale, migliorando la percezione dei candidati di essere parte attiva dello studio. Questo modello ha consentito alti tassi di detezione di cancro del polmone in fase iniziale (80,4%), di resezione curativa (65%) e un rapporto costo-efficacia favorevole nella popolazione a basso reddito rispetto ai dati demografici nel Regno Unito.

Un tavolo di lavoro ministeriale ha messo a punto nel 2022 un programma strategico di implementazione dello screening polmonare con TC a bassa dose sul territorio che possa includere una fetta significativa di cittadini a rischio con l'obiettivo finale di ridurre la mortalità del tumore polmonare in Italia grazie all'implementazione dello screening con TC a bassa dose sul territorio in attesa della inclusione dello screening polmonare nei LEA.

Attraverso questo programma ci prefiggiamo di:

1. Sviluppare l'informazione sull'importanza della prevenzione polmonare nei fumatori, anche grazie al coinvolgimento diretto delle associazioni dei pazienti e dei cittadini.
2. Coinvolgere la medicina territoriale per il reclutamento dei soggetti a rischio e il follow up dei soggetti con noduli positivi e indeterminati, garantendo un accesso equo alla prevenzione.

3. Coinvolgere le reti oncologiche, le Regioni, le Istituzioni sanitarie locali
4. Centralizzare le informazioni per garantire un controllo di qualità e criteri minimi di efficacia.

Sono stati messi a punto criteri di selezione dei Centri partecipanti, la governance centrale, regionale e periferica, il protocollo clinico incluso protocollo radiologico e intervallo di screening, la campagna antifumo, le strategie di comunicazione e il piano economico per arruolare 150.000 soggetti in tre anni pari a circa l'8% della popolazione target.

Prospettive future: il ruolo dei biomarcatori e dell'intelligenza artificiale nello LCS

Nel tentativo di ottimizzare il LCS riducendo al contempo i potenziali rischi correlati, l'inclusione di biomarcatori potenzialmente affidabili nella valutazione del rischio di cancro al polmone e nella diagnosi differenziale dei noduli polmonari e l'analisi radiomica attraverso sistemi di intelligenza artificiale (AI) potrebbero rappresentare due elementi vantaggiosi.

Recentemente, anche se non esiste tuttora un set validato di biomarcatori, sono stati riportati risultati interessanti da analisi condotte su popolazioni selezionate nei programmi di screening. Lo studio italiano BioMILD ha valutato il ruolo del profilo microRNA sierico (miRNA) per valutare il rischio di cancro al polmone tra i partecipanti per definire intervalli di screening personalizzati. Soggetti con TC basale negativa e stratificati per rischio in base al dosaggio del miRNA circolante possono essere sottoposti a controlli triennali considerando la bassa probabilità di cancro e la migliore sopravvivenza. Pertanto, se questi dati verranno validati in maniera indipendente, la valutazione del miRNA potrebbe avere un ruolo importante nel work-up delle lesioni diagnosticate con lo screening. Uno studio di Montani et al ha inizialmente confermato il potenziale ruolo diagnostico del miRNA circolante, anche se i dati non sono stati successivamente validati in un'analisi secondaria dello studio COSMOS.

Il programma di screening Smokers health Multiple Actions (SMAC) mira a implementare una diagnosi precoce del cancro del polmone e di altri "big killers" correlati al fumo come la BPCO e le malattie cardiovascolari. Gli individui con rischio di cancro al polmone a 6 anni >2% secondo il modello PLCom2012 sono sottoposti al LDCT basale, un prelievo di sangue, una spirometria e una consulenza psicologica presso il centro antifumo. Le lesioni sospette vengono valutate mediante segmentazione e volumetria per definire il successivo work-up. Viene valutata la presenza di enfisema e/o di calcificazioni coronariche per valutare la necessità di un consulto pneumologico e cardiologico. In caso di LDCT negativa, l'intervallo di screening (annuale/biennale) viene calcolato secondo il modello di rischio di Maisonneuve. Inoltre viene eseguita una valutazione di più biomarcatori molecolari correlati alle malattie bersaglio: cellule tumorali circolanti con analisi genomica, miRNA e PTX3 per il cancro del polmone, IL-2 e IL-8 per la BPCO, miRNA per le malattie cardiovascolari. L'obiettivo principale sia della prevenzione primaria che dell'associazione dei biomarcatori sierici con LDCT è di rafforzare la sensibilità del processo e migliorare il suo rapporto costo-efficacia.

Il ruolo dell'IA nel campo della LCS è stato valutato in un'analisi secondaria dello studio NELSON. Le prestazioni del CAD sono state confrontate con un sistema a dop-

pia lettura del radiologo. L'analisi CAD ha mostrato una sensibilità maggiore rispetto alla doppia lettura (96,7% vs 78,1%), seppur con un tasso significativo di FP per esame (3,7 vs 0,5). Dopo l'esclusione dei noduli di volume minore (<50 ml), è stata osservata una riduzione a 1,9 FP/esame e un incremento del valore predittivo positivo. In particolare, il 21,9% delle lesioni che richiedono un ulteriore controllo è stato rilevato solo da CAD.

Certamente, lo sviluppo di sistemi CAD avanzati basati sulla tecnologia delle reti neurali convoluzionali può migliorare ulteriormente la performance del LCS assistito da AI. È ragionevole aspettarsi diversi vantaggi: immagini di migliore qualità che consentano l'introduzione dell'ultra-LDCT; la valutazione integrata di informazioni radiomiche e biomorali; una migliore stima del rischio di cancro al polmone che porti a protocolli di screening su misura; e un impatto economico positivo che consenta l'implementazione dei programmi di screening nei Paesi a basso reddito.

Nel 2022, lo studio CASCADE (French lung CAncer SCreening using low-dose CT and Artificial intelligence for Detection) ha avviato l'arruolamento di 2.400 donne asintomatiche a rischio per esplorare i benefici del LCS nel sesso femminile. Questo studio osservazionale prospettico ha l'obiettivo principale di confrontare l'accuratezza della lettura della LDCT da parte di un singolo radiologo assistito da AI con quella della doppia lettura. Inoltre, l'efficacia della lettura totalmente AI-assistita sarà valutata come risultato secondario.

Strategie di screening personalizzato e Programma RISP

L'attività di ricerca dell'Istituto Tumori di Milano (INTM) nel campo dello screening polmonare si è focalizzata sull'identificazione del rischio individuale e la messa a punto di strategie di screening personalizzate, conducendo tre studi prospettici di screening con TC a basse dosi (LDCT) in 9.196 forti fumatori: lo studio MILD ha arruolato 4.099 persone dal 2005 al 2011, BioMILD 4.119 dal 2016 al 2019 e SMILE 978 dal 2019 al 2020.

Già il primo studio pilota definiva una soglia minima di 5 mm per i noduli sospetti e l'uso della PET per ridurre i falsi positivi. Negli studi successivi l'analisi dei noduli si è basata sul calcolo automatico della volumetria e la soglia per definire i noduli indeterminati è stata progressivamente elevata a 60 mm³ nel MILD e 113 mm³ nel BioMILD. Grazie a questa soglia elevata, che sarebbe stata poi adottata dalle linee guida internazionali del LungRads nel 2019, la gran parte (88%) dei partecipanti al BioMILD sono stati classificati come negativi al primo esame TC a basse dosi (LDCT), e hanno ripetuto l'esame dopo tre anni.

La scelta di una soglia elevata senza rischi di sottostima della diagnosi è stata possibile grazie alla messa a punto di programmi di intelligenza artificiale (AI) sviluppati in collaborazione con l'Università di Nimega che consentivano una misura accurata del volume di ogni nodulo, solido o sub-solido, e della sua crescita al controllo LDCT dopo tre mesi o un anno. Se si considera che nei 4.119 partecipanti al BioMILD sono stati analizzati 13.046 noduli solidi, 1.109 parzialmente solidi e 2.803 non solidi, ci si rende conto del valore concreto dei programmi di AI nello screening polmonare. Infatti, con l'analisi volumetrica si sono ridotti drasticamente i falsi positivi, i controlli inutili e gli interventi non necessari.

L'adozione di intervalli di 2 o 3 anni ha permesso di prolungare l'intervento di screening fino a 10 anni nei soggetti a basso rischio, senza compromettere gli effetti benefici associati allo screening. Infatti, i risultati a lungo termine del BioMILD hanno dimostrato che un protocollo di screening personalizzato secondo il livello di rischio individuale consentiva di ottenere un'elevata percentuale di tumori polmonari in stadio iniziale, e ridurre il numero di esami inutili, con un minore impatto sulle risorse strumentali e di impegno del personale. Il numero totale di LDCT eseguite nei primi sei anni del BioMILD è stato meno della metà di quello previsto con un intervallo annuale: 14.334 invece di 28.833.

Nel corso degli anni, è stato possibile ridurre progressivamente l'esposizione radiante di ogni singolo esame LDCT dai 2 mSV con lo scanner 16slice del trial MILD a 1.5 mSV con il 128slice del BioMILD. L'acquisizione di un nuovo scanner dual-source 192slice nel 2019, ha permesso di ridurre ulteriormente la dose a 0.4 mSV, poco diversa da quella di una radiografia del torace. Per mettere a punto il miglior protocollo di ultra-low dose CT (ULDCT), è stato necessario condurre uno studio randomizzato su 361 volontari, che ha confrontato quattro diversi protocolli ULDCT in termini di accuratezza diagnostica per i noduli polmonari solidi e subsolidi.

Il programma di sorveglianza attiva dei noduli sub-solidi (SSN) iniziato nel 2005 con il trial MILD, utilizzando programmi di analisi AI specifici per i noduli a bassa densità ha permesso di evitare un enorme numero di resezioni polmonari non necessarie. Infatti, le lesioni sub-solidi sono molto frequenti nei forti fumatori (>10%), ma solo una minima parte sviluppa una componente invasiva, che è facile identificare per la comparsa di un nucleo solido. Grazie al programma di sorveglianza attiva, è stato possibile evitare tutte le resezioni polmonari per neoplasie in situ, e ridurre il rischio di interventi per patologia benigna al di sotto del 5%.

Un'area di ricerca che ha contraddistinto tutti i programmi di screening in INTM è stata l'identificazione, sviluppo e valutazione clinica dei biomarcatori nel sangue. Dai primi studi sulla quantificazione del DNA circolante, si è passati all'esame dei microRNA e alla messa a punto di un test diagnostico e predittivo basato su una combinazione di 24 microRNA. BioMILD è stato il primo programma di screening che ha valutato prospetticamente il valore clinico di un biomarcatore circolante in combinazione con l'esame LDCT. I risultati a cinque anni del BioMILD hanno dimostrato che nei soggetti con noduli indeterminati o positivi, il test dei microRNA sul sangue era in grado di identificare gli individui con un rischio di tumore polmonare molto più alto, da sottoporre a controlli più frequenti e approfonditi. Contestualmente, l'analisi dei noduli indeterminati con tecniche di machine-learning ha rivelato che il profilo radio-mico poteva migliorare la diagnosi differenziale tra noduli benigni e maligni, e che un esame specifico del profilo immunitario circolante (immunoscore) poteva ridurre la frequenza di falsi negativi al test microRNA. Sulla base di questi risultati, è in corso in INTM uno studio prospettico sul valore diagnostico dei tre test combinati, finanziato dal Ministero della Salute e dal progetto Europeo 4-ITLR.

L'analisi dei fattori di rischio individuale nelle coorti di screening LDCT ha dimostrato che la patologia polmonare interstiziale, una ridotta funzionalità respiratoria, livelli elevati di proteina C reattiva nel sangue, o la presenza di calcificazioni coro-

nariche hanno un impatto significativo sulla mortalità a lungo termine, e limitano il potenziale beneficio dello screening. Recentemente, la disponibilità di un software AI validato a livello internazionale per l'analisi dei noduli polmonari, la quantificazione automatica delle calcificazioni coronariche (CAC) senza sincronizzazione elettrocardiografica (ECG-gating) e del livello di enfisema polmonare⁶⁰, ha permesso di rivalutare tutti le LDCT eseguite in INTM negli ultimi vent'anni, con risultati sorprendenti. La quantificazione delle CAC sulle LDCT basali ha dimostrato di poter predire la mortalità per tutte le cause a 6 anni nel BioMILD e a 12 anni nel MILD, indipendentemente dal tipo di scanner (16slice o 128slice). In particolare, nei soggetti MILD con CAC score superiore a 400 la mortalità a 12 anni è risultata superiore al 15% e solo una minima parte aveva un'anamnesi positiva per malattie cardiovascolari. Questi risultati aprono nuove prospettive per la prevenzione e diagnosi precoce della patologia cardiovascolare e polmonare cronica nei forti fumatori asintomatici.

È noto da anni che la cessazione del fumo riduce la mortalità nei soggetti sottoposti a screening LDCT rispetto a chi continua a fumare, ma finalmente è disponibile uno studio randomizzato che combina prevenzione primaria e diagnosi precoce. Lo studio randomizzato SMILE condotto in INTM su 869 fumatori attivi sottoposti a screening con ULDT, ha dimostrato che l'utilizzo di un farmaco naturale e a basso costo come la citisina aumenta di sei volte la probabilità di cessazione dal fumo ad un anno rispetto al solo "counselling". Tenendo conto che lo studio è stato condotto durante la pandemia, è ragionevole stimare che percentuale di successo in condizioni normali possa superare il 40%. Lo studio SMILE fornisce una prova scientifica forte che la prevenzione primaria può essere associata allo screening polmonare con un potenziale beneficio su tutte le patologie causate dal fumo.

La Commissione Europea ha finanziato nel 2019, attraverso il bando Horizon 2020, un programma multicentrico europeo destinato alla messa a punto e validazione di tecniche ottimali di diagnosi precoce del carcinoma polmonare nei forti fumatori (4-IN-THE-LUNG-RUN, 4ITLR), al quale INTM partecipa con il compito specifico di dimostrare l'utilità dei biomarcatori nel sangue. Grazie alle risorse fornite dal finanziamento europeo, INTM ha sottomesso al Ministero della Salute una proposta di programma di screening multicentrico nazionale denominato Rete italiana screening polmonare (RISP).

Nel novembre 2021 il Ministero della Salute ha pubblicato il Decreto che finanziava la RISP, definendo d'intesa con la Conferenza Stato-Regioni i 18 Centri italiani, i criteri e le modalità di riparto della spesa da destinare ad ogni centro, con l'obiettivo di implementare su tutto il territorio nazionale un programma di screening del tumore polmonare con LDCT, attraverso una rete di Centri ad elevata competenza clinica multidisciplinare, allo scopo di ottenere una significativa riduzione della mortalità per cancro polmonare nei fumatori di almeno un pacchetto di sigarette al giorno da trent'anni o ex fumatori da meno di dieci anni, di età compresa tra i 55 e i 75 anni.

Il reclutamento nella RISP è stato possibile grazie alla creazione di un unico data base nazionale, in cui i volontari potevano registrarsi, scegliendo il centro di preferenza dal quale sarebbero stati contattati per la verifica dei requisiti epidemiologici, la verifica del consenso e l'appuntamento per la LDCT. Al 23 luglio 2023, 17.294 volontari

si sono registrati nel data base RISP, dei quali 8.354 già valutati come eleggibili e 5.422 già sottoposti a screening LDCT, e si prevede di raggiungere il target iniziale di 7.324 definito dal Ministero entro la fine di Ottobre 2023.

È in corso la produzione delle compresse di citisina nella formulazione di galenico industriale, che saranno offerte gratuitamente a tutti i fumatori attivi che partecipano alla RISP a partire dal Settembre 2023.

La RISP si propone di dimostrare la fattibilità di un programma nazionale di screening polmonare con LDCT, la sua capacità di ridurre la mortalità per tumori polmonare e incrementare la cessazione dal fumo con il supporto farmacologico. La RISP si propone anche di valutare un potenziale beneficio in altre patologie croniche causate dal fumo (bronchite cronica, BPCO, malattie cardiovascolari) attraverso la quantificazione automatica (AI) del danno individuale (CAC, enfisema) ottenibile dalle immagini LDCT. L'obiettivo ultimo della RISP è includere lo screening polmonare e la prevenzione farmacologica con citisina nei livelli essenziali di assistenza (LEA), attraverso una rete di centri di riferimento che forniscano un'adeguata copertura del territorio e un livello di qualità adeguato agli standard attualmente raggiunti nello screening di altri tumori (mammella, cervice, colon).

Conclusioni

Diversi RCT negli Stati Uniti e in Europa hanno confermato che LCS con LDCT riduce la mortalità per cancro al polmone grazie all'identificazione e al trattamento precoce della malattia limitata. Per limitare potenziali rischi associati a una implementazione su larga scala del LCS, in particolare in relazione all'accuratezza dei test, ai falsi positivi, agli effetti avversi indotti dalle radiazioni e ai costi, è critico un coinvolgimento attivo delle Istituzioni italiane e europee per promuovere lo sviluppo di programmi LCS pubblici, con molteplici obiettivi incentrati sul controllo di qualità delle prestazioni per maggiore sicurezza e efficacia, il miglioramento della prevenzione primaria, l'accessibilità e il flusso di lavoro di screening.

Riassunto e punti chiave

- Gli studi eseguiti negli ultimi 25 anni in campo di screening del tumore polmonare hanno dimostrato che la TC a bassa dose nei soggetti ad alto rischio per esposizione al fumo riduce in modo significativo la mortalità per tumore del polmone.
- I candidati allo screening dovrebbero essere identificati in base al rischio individuale usando modelli di rischio validati come il PLCO 12.
- L'uso combinato di TC a bassa dose con volumetria e la FDG-PET può limitare il tasso procedure invasive per patologia benigna e ridurre i falsi positivi.
- L'implementazione in Italia deve rappresentare una priorità della agenda politica sanitaria, un progetto pilota sul territorio è già in essere (Progetto RISP) e un piano triennale di implementazione è stato disegnato da un gruppo di esperti attraverso il tavolo di lavoro ministeriale.
- Marcatori circolanti e algoritmi computerizzati per la lettura delle immagini possono migliorare ulteriormente l'accuratezza del processo di screening e ridurre i costi.

BIBLIOGRAFIA

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209-49.
- Turner MC, Andersen ZJ, Baccarelli A, et al. Outdoor air pollution and cancer: An overview of the current evidence and public health recommendations. *CA Cancer J Clin* 2020;70(6):460-79.
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet* 2018;391(10125):1023-75.
- Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73(1):17-48.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol* 2016;11(1):39-51.
- Ruano-Raviña A, Provencio M, Calvo De Juan V, et al. Lung cancer symptoms at diagnosis: results of a nationwide registry study. *ESMO Open* 2020;5(6).
- International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yankelevitz DF, et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N Engl J Med* 2006;355(17):1763-71.
- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* 2011;365(5):395-409.
- Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021;325(10):962-70.
- Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. A randomized study of lung cancer screening with spiral computed tomography: three-year results from the DANTE trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180(5):445-53.
- Pastorino U, Rossi M, Rosato V, et al. Annual or biennial CT screening versus observation in heavy smokers: 5-year results of the MILD trial. *Eur J Cancer Prev* 2012;21(3):308-15.
- Veronesi G, Maisonneuve P, Spaggiari L, et al. Diagnostic performance of low-dose computed tomography screening for lung cancer over five years. *J Thorac Oncol* 2014;9(7):935-39.
- Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax* 2017;72(9):825-31.
- de Koning HJ, van der Aalst CM, de Jong PA, et al. Reduced Lung-Cancer Mortality with Volume CT Screening in a Randomized Trial. *N Engl J Med* 2020;382(6):503-13.
- The Lung Cancer Policy Network. Interactive map of lung cancer screening. Available at: <https://www.lungcancer-policynetwork.com/interactive-map-of-lung-cancer-screening/>. Accessed March 29, 2023.
- Infante M, Cavuto S, Lutman FR, et al. Long-Term Follow-up Results of the DANTE Trial, a Randomized Study of Lung Cancer Screening with Spiral Computed Tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(10):1166-75.
- Pastorino U, Silva M, Sestini S, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol* 2019;30(7):1162-9.
- Veronesi G, Bellomi M, Veronesi U, et al. Role of positron emission tomography scanning in the management of lung nodules detected at baseline computed tomography screening. *Ann Thorac Surg* 2007;84(3):959-66.
- Veronesi G, Maisonneuve P, Bellomi M, et al. Estimating overdiagnosis in low-dose computed tomography screening for lung cancer: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;157(11):776-84.
- Maisonneuve P, Bagnardi V, Bellomi M, et al. Lung cancer risk prediction to select smokers for screening CT--a model based on the Italian COSMOS trial. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011;4(11):1778-89.
- Maisonneuve P, Casiraghi M, Bertolotti R, et al. P1.04-03 Independent Validation of the Maisonneuve Lung Cancer Risk Model to Optimize Screening Interval in High-risk Individuals. *J Thorac Oncol* 2022;17(9):S102.
- Rampinelli C, De Marco P, Origgi D, et al. Exposure to low dose computed tomography for lung cancer screening and risk of cancer: secondary analysis of trial data and risk-benefit analysis. *BMJ* 2017;356.
- Field JK, Vulkan D, Davies MPA, et al. Lung cancer mortality reduction by LDCT screening: UKLS randomised trial results and international meta-analysis. *Lancet Reg Health Eur* 2021;10:100179.
- Pistelli F, Aquilini F, Falaschi F, et al. Smoking Cessation in the ITALUNG Lung Cancer Screening: What Does "Teachable Moment" Mean?. *Nicotine Tob Res* 2020;22(9):1484-1491.
- Puliti D, Mascalchi M, Carozzi FM, et al. Decreased cardiovascular mortality in the ITALUNG lung cancer screening trial: Analysis of underlying factors. *Lung Cancer* 2019;138:72-78.
- Chelala L, Hossain R, Kazerooni EA, Christensen JD, Dyer DS, White CS. Lung-RADS Version 1.1: Challenges and a Look Ahead, From the AJR Special Series on Radiology Reporting and Data Systems. *AJR Am J Roentgenol* 2021;216(6):1411-1422.
- Gibson GJ, et al. Lung White Book: the economic burden of lung disease. Sheffield: European Respiratory Society 2013; 16-27
- Pedersen JH, Rzyman W, Veronesi G, et al. Recommendations from the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) regarding computed tomography screening for lung cancer in Europe. *Eur J Cardiothorac Surg* 2017;51(3):411-20.

- Kauczor HU, Baird AM, Blum TG, et al. ESR/ERS statement paper on lung cancer screening. *Eur Radiol* 2020;30(6):3277-94.
- Veronesi G, Baldwin DR, Henschke CI, et al. Recommendations for Implementing Lung Cancer Screening with Low-Dose Computed Tomography in Europe. *Cancers (Basel)* 2020;12:1672.
- SAPEA. Cancer screening. Available at: <https://sapea.info/topic/cancer-screening/>. Accessed March 29, 2023.
- Veronesi G, Navone N, Novellis P, et al. Favorable incremental cost-effectiveness ratio for lung cancer screening in Italy. *Lung Cancer* 2020;143:73-9.
- Hinde S, Crilly T, Balata H, et al. The cost-effectiveness of the Manchester "lung health checks", a community-based lung cancer low-dose CT screening pilot. *Lung Cancer* 2018;126:119-24.
- Pan X, Dvortsin E, Aerts J, et al. P1.02-03 Budget Impact Analysis of Volume CT Lung Cancer Screening Based on NELSON Study Outcomes in Europe. *J Thorac Oncol* 2022;17(9):S99.
- Crosbie PA, Balata H, Evison M, et al. Implementing lung cancer screening: baseline results from a community-based "Lung Health Check" pilot in deprived areas of Manchester. *Thorax* 2019;74(4):405-9.
- Pastorino U, Boeri M, Sestini S, et al. Baseline computed tomography screening and blood microRNA predict lung cancer risk and define adequate intervals in the BioMILD trial. *Ann Oncol* 2022;33(4):395-405.
- Montani F, Marzi MJ, Dezi F, et al. miR-Test: a blood test for lung cancer early detection. *J Natl Cancer Inst* 2015;107(6):djv063.
- Tammemägi MC, Katki HA, Hocking WG, et al. Selection criteria for lung-cancer screening. *N Engl J Med* 2013;368(8):728-36.
- Zhao Y, De Bock GH, Vliegenthart R, et al. Performance of computer-aided detection of pulmonary nodules in low-dose CT: comparison with double reading by nodule volume. *Eur Radiol* 2012;22(10):2076-84.
- Zhang Y, Jiang B, Zhang L, et al. Lung Nodule Detectability of Artificial Intelligence-assisted CT Image Reading in Lung Cancer Screening. *Curr Med Imaging* 2022;18(3):327-34.
- Revel MP, Abdoul H, Chassagnon G, Canniff E, Durand-Zaleski I, Wislez M. Lung CAncer SCreening in French women using low-dose CT and Artificial intelligence for DEtection: the CASCADE study protocol. *BMJ Open* 2022;12(12).
- Milanese G, Sabia F, Sestini S, et al. (2021). Feasibility and Safety of Lung Cancer Screening and Prevention Program During the COVID-19 Pandemic. *Chest*, 160(1), e5-e7. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.02.072>
- Pastorino U, Bellomi M, Landoni C, et al. Early lung-cancer detection with spiral CT and positron emission tomography in heavy smokers: 2-year results. *Lancet*. 2003 Aug 23;362(9384):593-7.
- Ciampi F, Chung K, van Riel SJ, Setio AAA, et al. Towards automatic pulmonary nodule management in lung cancer screening with deep learning. *Sci Rep*. 2017 Sep 7;7:46878. doi: 10.1038/srep46878.
- Schreuder A, Jacobs C, Lessmann N, et al. Combining pulmonary and cardiac computed tomography biomarkers for disease-specific risk modelling in lung cancer screening. *Eur Respir J*. 2021 Feb 11:2003386. doi: 10.1183/13993003.03386-2020.
- Schreuder A, Jacobs C, Lessmann N, et al. Scan-based competing death risk model for re-evaluating lung cancer computed tomography screening eligibility. *Eur Respir J*. 2022 May 12 12;59(5):2101613. doi: 10.1183/13993003.01613-2021.
- Milanese G, Sabia F, Ledda RE, et al. Volumetric Measurements in Lung Cancer Screening Reduces Unnecessary Low-Dose Computed Tomography Scans: Results from a Single-Center Prospective Trial on 4119 Subjects. *Diagnostics (Basel)*. 2022 Jan 18;12(2):229. doi: 10.3390/diagnostics12020229.
- Milanese G, Ledda RE, Sabia F, et al. Ultra-low dose computed tomography protocols using spectral shaping for lung cancer screening: Comparison with low-dose for volumetric LungRADS classification. *Eur J Radiol*. 2023 Apr;161:110760. doi: 10.1016/j.ejrad.2023.110760.
- Silva M, Schaefer-Prokop CM, Jacobs C, et al. Detection of Subsolid Nodules in Lung Cancer Screening: Complementary Sensitivity of Visual Reading and Computer-Aided Diagnosis. *Invest Radiol*. 2018 Aug;53(8):441-449.
- Long-Term Surveillance of Ground-Glass Nodules. Evidence from the MILD Trial. *J Thorac Oncol*. 2012;7: 1541-1546]
- Silva M, Prokop M, Jacobs C, et al. Long-Term Active Surveillance of Screening Detected Subsolid Nodules is a Safe Strategy to Reduce Overtreatment. *J Thorac Oncol*. 2018 Oct;13(10):1454-1463. doi: 10.1016/j.jtho.2018.06.013.
- Sozzi G, Roz L, Conte D, et al. Plasma DNA quantification in lung cancer computed tomography screening: five-year results of a prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jan 1;179(1):69-74.
- Boeri M, Verri C, Conte D, et al. MicroRNA signatures in tissues and plasma predict development and prognosis of computed tomography detected lung cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Mar 1;108(9):3713-8.
- Sozzi G, Boeri M, Rossi M, et al. Clinical Utility of a Plasma-Based miRNA Signature Classifier Within Computed Tomography Lung Cancer Screening: A Correlative MILD Trial Study. *J Clin Oncol*. 2014 Mar 10;32(8):768-73.
- Rundo L, Ledda RE, di Noia C, et al. A Low-Dose CT-Based Radiomic Model to Improve Characterization and Screening Recall Intervals of Indeterminate Prevalent Pulmonary Nodules. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Sep 3;11(9):1610. doi: 10.3390/diagnostics11091610.
- Fortunato O, Huber V, Segale M, et al. Development of a Molecular Blood-Based Immune Signature Classifier as Biomarker for Risks Assessment in Lung Cancer Screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2022 Nov 2;31(11):2020-2029. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-22-0689.
- Sverzellati N, Guerci L, Randi G, et al. Interstitial lung dis-

- eases in a lung cancer screening trial. *Eur Respir J*. 2011 Aug;38(2):392-400.
- Calabrò E, Randi G, La Vecchia C, et al. Lung function predicts lung cancer risk in smokers: a tool for targeting screening programs. *Eur Respir J*. 2010 Jan;35(1):146-51.
- Pastorino U, Morelli D, Marchianò A, et al. Inflammatory status and lung function predict mortality in lung cancer screening participants. *Eur J Cancer Prev*. 2018 Jul;27(4):289-295. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000342.
- Sverzellati N, Cademartiri F, Bravi F, et al. Relationship and Prognostic Value of Modified Coronary Artery Calcium Score, FEV1, and Emphysema in Lung Cancer Screening Population: The MILD Trial. *Radiology*. 2012 Feb;262(2):460-7.
- Kang HW, Ahn WJ, Jeong JH, et al. Evaluation of fully automated commercial software for Agatston calcium scoring on non-ECG-gated low-dose chest CT with different slice thickness. *Eur Radiol*. 2022. doi:10.1007/s00330-022-09143-1.
- Balbi M, Sabia F, Ledda RE, et al. Automated Coronary Artery Calcium and Quantitative Emphysema in Lung Cancer Screening: Association With Mortality, Lung Cancer Incidence, and Airflow Obstruction. *J Thorac Imaging*. 2023 Jan 20. doi: 10.1097/RTI.0000000000000698.
- Sabia F, Balbi M, Ledda RE, et al. Fully automated calcium scoring predicts all-cause mortality at 12 years in the MILD lung cancer screening trial. *PLoS One*. 2023 May 16;18(5):e0285593. doi: 10.1371/journal.pone.0285593.
- Gallus S, Lugo A, Suatoni P, et al. Effect of Tobacco Smoking Cessation on C-Reactive Protein Levels in A Cohort of Low-Dose Computed Tomography Screening Participants. *Sci Rep*. 2018 Aug 27;8(1):12908. doi: 10.1038/s41598-018-29867-9.
- Pastorino U, Ladisa V, Trussardo S, et al. Cytisine Therapy Improved Smoking Cessation in the Randomized Screening and Multiple Intervention on Lung Epidemics Lung Cancer Screening Trial. *J Thorac Oncol*. 2022 Jul 21;S1556-0864(22)00346-X. doi: 10.1016/j.jtho.2022.07.007.
- Dresler C, Evans WK. Breathing Life Into Lung Cancer Screening Trials. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 17 No. 11: 1244–1246

2.7 Venti anni di diagnosi anatomico patologiche

Filippo Fraggetta¹, Guido Mazzoleni², Anna Sapino³

¹Anatomia Patologica, Ospedale "Gravina" Caltagirone, ASP Catania

²Registro Tumori e Anatomia Patologica di Bolzano

³Anatomia Patologica, FPO-IRCCS Candiolo, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Torino

Introduzione

Nell'immaginario collettivo il microscopio ottico è stato, è e sarà il fedele compagno di lavoro dell'anatomico patologo, lo strumento attraverso cui l'anatomico patologo ha formulato, formula e formulerà quelle diagnosi che danno il nome alle malattie, che guidano le scelte terapeutiche e la prognosi del paziente.

La diagnostica microscopica convenzionale è stata a lungo uno strumento affidabile e prezioso: la sua facilità d'uso, la sua convenienza e precisione senza pari ne hanno assicurato la continua rilevanza nonostante i progressi tecnologici. E tanto per citare uno dei grandi (se non il più grande) della surgical pathology, il prof. Juan Rosai "la microscopia classica fornisce informazioni, numerose, immediate ed economiche, facendo sì che, nelle mani di esperti osservatori, l'analisi morfologica sia una pietra miliare" della diagnostica.

Tuttavia, il campo della surgical pathology vive oramai da tempo una notevole trasformazione, guidata dall'uso sempre più standardizzato dell'immunoistochimica, dall'emergere della biologia molecolare e della medicina di precisione ed oggigiorno dalla digital pathology e dalle intelligenze artificiali. Stiamo infatti attraversando quella che è stata definita la terza rivoluzione in anatomia patologica, quella della Digital Pathology e delle Artificial Intelligences (AI). Dopo la prima rivoluzione, quella dell'immunoistochimica, dopo la seconda, quella della diagnostica molecolare, il patologo ora affronta la trasformazione digitale e si protende addirittura verso una quarta rivoluzione quella dell'integrative pathology, caratterizzata dalla integrazione complessiva di tutte le rivoluzioni precedenti.

Tutto ciò fa sì che il patologo, rivestendo il ruolo di playmaker debba affrontare nuove sfide, ad alto impatto clinico e in prima linea nell'era della medicina di precisione.

L'integrazione di strumenti molecolari, come il sequenziamento di nuova generazione (NGS), ha catapultato i patologi in ruoli cruciali nel processo decisionale terapeutico. Siamo chiamati a svolgere un ruolo fondamentale nel tradurre le scoperte sui biomarcatori in applicazioni cliniche, portando infine a risultati migliori per i pazienti. Questa transizione richiede una meticolosa ottimizzazione del materiale biologico disponibile per estrarre informazioni diagnostiche e predittive, con conseguente rimodellamento significativo delle pratiche istopatologiche di routine.

Inoltre, la graduale implementazione della digitalizzazione, inclusa la diagnosi assistita da computer (CAD), ha rivoluzionato i flussi di lavoro del laboratorio. La digitalizzazione ha prodotto riduzioni dei costi, tempi di risposta semplificati e ha consentito la valutazione remota dei campioni per la diagnosi primaria o la second opinion. Allo

stesso tempo, l'avvento delle piattaforme di social media ha creato nuove strade per la condivisione di esperienze, conoscenze e informazioni, gettando le basi per una parallela "rivoluzione digitale".

Fin dalla sua nascita nel XVII secolo da parte di Marcello Malpighi, il microscopio ottico ha regnato come lo strumento diagnostico più utilizzato per l'esame istologico in tutto il mondo. I patologi si sono affidati a tecniche di colorazione come l'ematosilina e l'eosina (H&E) per visualizzare le strutture morfologiche cellulari, consentendo loro di caratterizzare e definire gli elementi tissutali. Tuttavia, l'attuale rivoluzione tecnologica preannuncia un'altra trasformazione nella patologia anatomica, passando dalla diagnosi basata sulla morfologia alla diagnosi basata sulla molecola. Questa transizione ha sollevato preoccupazioni sulla potenziale decadenza dell'istopatologia nella patologia diagnostica.

Man mano che il campo della patologia diagnostica si evolve è imperativo abbracciare tecniche e strumenti innovativi, rendendo omaggio alle origini morfologiche che hanno guidato la disciplina sin dal suo inizio.

La prima rivoluzione in anatomia patologica: l'immunoistochimica come primo approccio alle target therapies

Abituati alla visualizzazione degli aspetti morfologici, la visualizzazione tramite un cromogeno di proteine nel sito di reazioni immunoistochimiche, ossia della reazione antigene anticorpo, è stata accolta favorevolmente e naturalmente dai patologi di tutto il mondo. In parallelo è diventato evidente il ruolo della fase preanalitica nel processo di conservazione di un campione biologico e di come questo potesse influenzare i risultati immunoistochimici.

Ben presto il patologo si è reso conto di come l'immunoistochimica non servisse solo ad identificare l'origine delle cellule e catalogare i tessuti (epitelio, mesenchima, ghiandole, muscolo etc) ma consentisse di individuare, all'interno delle neoplasie, potenziali marcatori predittivi di risposta alla terapia: basti pensare al carcinoma della mammella ed all'espressione immunoistochimica dei recettori estrogenici e come questi potessero essere l'espressione morfologica di eventi molecolari (e.g. c-ErbB2 positivo all'immunoistochimica come espressione dell'amplificazione genica dell'human epidermal growth factor receptor 2 - HER2).

L'innovazione tecnologica con l'introduzione di strumenti e macchine automatizzate di immunoistochimica, la produzione di cloni di anticorpi sempre più specifici hanno consentito da un lato l'ampia diffusione della metodica e dall'altro hanno ampliato il ventaglio di applicazioni: basti pensare al numero di cluster di differenziazione che il patologo ha a disposizione per identificare le sottopopolazioni linfocitarie ed al sempre crescente numero di marcatori (oltre quelli mammari) predittivi di terapia nei tumori solidi.

Con il tempo la diagnosi anatomo-patologica morfologica è diventata morfo-immunofenotipica, sottolineando il significato diagnostico, prognostico e predittivo di una diagnosi anatomo-patologica. Cambiava il ruolo del patologo sempre più collegato alla clinica ed alle decisioni terapeutiche.

Patologia molecolare e medicina di precisione: cosa cambia nella formulazione della diagnosi anatomico-patologica

Sebbene la scoperta del codice genomico risalga agli anni '50, ci sono voluti diversi decenni perché la biologia molecolare e le analisi basate sugli acidi nucleici venissero utilizzate in diagnostica prevalentemente di tipo tumorale predittivo, segnando l'inizio della rivoluzione diagnostica molecolare in anatomia patologica.

A differenza dei tradizionali approcci basati sulla morfologia, la diagnostica molecolare appariva per i patologi (abituati a rilasciare referti basati su riscontri tangibili come l'esame macroscopico dei pezzi operatori e la successiva visualizzazione microscopica) quasi un "atto di fede", che prendeva in considerazione nuove tecniche di laboratorio, nuovi concetti, nuove competenze e di conseguenza nuove formulazioni diagnostiche.

Il dibattito in corso sulla proprietà dell'interpretazione delle informazioni genomiche nella pratica diagnostica e clinica rimane controverso. Abbracciando queste tecnologie in anticipo e incorporando la medicina genomica come componente essenziale di una nuova e corretta formulazione diagnostica, i patologi possono cogliere un'opportunità significativa non solo per facilitare ma guidare attivamente questa seconda rivoluzione, che sebbene già superata da altre rivoluzioni appare ancora in netta evoluzione.

Ed infatti il campo dei test oncologici è in continua evoluzione a causa delle crescenti esigenze di medicina predittiva, preventiva e personalizzata. Questa evoluzione ha prodotto innovativi biomarcatori tumorali indipendenti approvati non solo dalla Food and Drug Administration (FDA), ma anche dall'European Medicines Agency (EMA) segnando una nuova era nella patologia molecolare traslazionale. Di fatto assistiamo ad una continua implementazione di nuovi marcatori basti pensare all' (MSI-H)/dMMR (mismatch repair deficient).

Per soddisfare la crescente esigenza di profilazione dei biomarcatori, il patologo deve quindi utilizzare svariate metodiche, combinando al contempo l'immunoistochimica (IHC) e la diagnostica molecolare in tutte le sue declinazioni: da tecniche basate sulla reazione a catena della polimerasi (PCR) sino al sequenziamento massivo parallelo. Con la crescente complessità della medicina di precisione, le analisi predittive molecolari sono passate da approcci con test su singolo gene, a innovative piattaforme multiplex ad alto rendimento come NGS. Queste piattaforme consentono l'analisi simultanea di molteplici alterazioni geniche clinicamente significative in diversi pazienti, anche con input limitati di acido nucleico.

È quindi imperativo che i patologi contemporanei riconoscano l'importanza di queste nuove piattaforme molecolari. Sostenere la loro integrazione nella pratica clinica di routine può semplificare l'intero processo di gestione del paziente. In particolare, le piattaforme NGS offrono flussi di lavoro intuitivi e vantaggi in termini di costi rispetto ai metodi tradizionali, rendendo la loro adozione altamente praticabile e sostenibile. Dal punto di vista del paziente, l'implementazione di NGS consente diagnosi più rapide, avvio tempestivo di trattamenti mirati e sopravvivenza potenzialmente estesa.

Tenere il passo con la rapida evoluzione della patologia molecolare richiede la creazione di gruppi multidisciplinari per affrontare la miriade di sfide coinvolte. Questi gruppi dovrebbero comprendere tecnici, biologi molecolari e bioinformatici specializzati in diagnostica molecolare, insieme a patologi esperti nella selezione di campioni appropriati e nell'integrazione di informazioni clinico-patologiche e molecolari nei referti patologici.

A tale complessità propria della diagnostica molecolare, alla complessità dell'identificazione di marcatori immunostochimici e molecolari per target therapies si aggiunge il numero crescente di biomarcatori associati all'immunoterapia. Per implementare efficacemente il numero crescente di nuovi biomarcatori predittivi, i patologi devono rimanere al passo con le linee guida validate per l'interpretazione del risultato, ad esempio, la valutazione del ligando di morte programmata 1 (PD-L1), coinvolge diverse piattaforme di colorazione, cloni di anticorpi, sistemi di punteggio e valori di cut-off.

Competenza e formazione specifica sono fondamentali per interpretare questi biomarcatori poiché le linee guida interpretative spesso variano a seconda dei diversi tipi di tumore. Ad esempio, la valutazione dei linfociti infiltranti il tumore (TIL) nel carcinoma mammario e nei tumori solidi è stata affrontata dall'International Immunology Biomarker Working Group, che ha pubblicato linee guida internazionali. Tuttavia, la mancanza di soglie standardizzate e linee guida universalmente accettate per i biomarcatori immuno-correlati come il carico mutazionale del tumore (TMB) rimane una sfida. La variazione dei valori di cut-off tra i diversi tipi istologici rende improbabile che una singola definizione tessuto-agnostica di TMB elevato possa fungere da predittore affidabile della risposta alla terapia del blocco del checkpoint immunitario (ICB).

Il campo della patologia diagnostica sta subendo una profonda trasformazione con l'integrazione di tecnologie innovative e l'avvento della medicina di precisione. I patologi devono abbracciare questi progressi mentre sostengono le fondamenta dell'analisi morfologica che è stata la spina dorsale della patologia diagnostica per secoli.

Sfruttando la potenza delle piattaforme molecolari, sostenendone l'adozione e rimanendo aggiornati sui più recenti biomarcatori e linee guida interpretative, i patologi possono contribuire a far progredire la medicina personalizzata e migliorare i risultati dei pazienti.

La terza rivoluzione in Anatomia Patologica: la digital pathology e l'intelligenza artificiale

L'Intelligenza Artificiale (AI) è pronta, ormai da tempo, a diventare la "terza rivoluzione" in patologia, presentando opportunità e sfide entusiasmanti. Come patologi ci troviamo di fronte ad una gamma di tecnologie avanzate che possiedono le capacità, simili a quelle umane, di derivare significato e comprensione da grandi quantità di dati, in particolare nella percezione delle immagini.

In anatomia-patologica, l'AI può manifestarsi in vari modi, con l'interpretazione automatizzata delle immagini patologiche, traducendosi in algoritmi che possono

essere utilizzati come CAD (Computer Assisted Diagnosis). Similmente a quanto accaduto in ambito radiologico, anche in anatomia patologica la rivoluzione digitale sta prendendo il sopravvento.

Indubbiamente, la patologia digitale (DP) funge da base per l'implementazione delle AI ed è un campo in rapida espansione nella diagnostica routinaria. La DP rappresenta un'opportunità significativa per mitigare la frammentazione semplificando i flussi di lavoro, rendendolo un passo cruciale verso lo sblocco del pieno potenziale dell'AI. In effetti, il vero impatto dell'AI può essere realizzato solo quando la DP diventa parte integrante della pratica diagnostica di routine.

L'introduzione della DP e dell'AI ha il potenziale per determinare un cambiamento significativo nel campo dell'anatomia patologica. Sebbene la DP comporti tradizionalmente l'uso di scanner per acquisire immagini di vetrini interi (WSI), e quindi convertire il vetrino fisico in fedele copia informatica sotto forma di file di grandi dimensioni, le sue applicazioni si estendono oltre questa funzione di base.

La DP si traduce in un nuovo modo di lavorare in anatomia patologica con flussi di lavoro più standardizzati, automatizzati, che vanno dall'order entry sino alla firma digitale del referto anatomopatologico, con il pieno utilizzo della tracciabilità da un lato e dei vetrini digitalizzati dall'altro che possono essere utilizzati sia per diagnosi che per second opinion. Inoltre, l'integrazione della DP con l'analisi delle immagini e gli strumenti di AI facilita e supporta il lavoro del patologo.

Tuttavia, la transizione completa alla DP rimane limitata a pochi reparti di anatomia patologica in tutto il mondo. La mancanza di indicazioni sull'attuazione di questo cambiamento di paradigma rappresenta un grosso ostacolo sebbene il movimento di trasformazione digitale abbia fatto passi da gigante, anche con il supporto degli investimenti economici attraverso il piano nazionale di ripresa e resilienza (PNRR) e la pubblicazione di linee guida focalizzate da un lato alla validazione (non inferiority) delle immagini digitali dell'intero vetrino cd whole slide imaging (WSI) rispetto ai vetrini fisici e dall'altro al supporto della trasformazione digitale dei nostri laboratori.

La transizione digitale nella pratica clinica, unita all'utilizzo dell'intelligenza artificiale, rappresenta un'opportunità per gestire efficacemente la grande quantità di dati generati dai reparti di anatomia patologica utilizzando algoritmi specifici. Gli strumenti di analisi delle immagini e gli algoritmi di apprendimento automatico sono già utilizzati per diversi scopi clinici, tra cui la distinzione tra lesioni benigne e maligne, la valutazione prognostica delle caratteristiche istologiche e la previsione della risposta ai farmaci sulla base di alterazioni citologiche.

L'integrazione di vari software di patologia digitale e strumenti di intelligenza artificiale nella pratica clinica di routine può semplificare il lavoro dei patologi molecolari e stabilire sistemi oncologici/patologici sostenibili e precisi. Sfruttando la potenza della patologia digitale e dell'intelligenza artificiale, i patologi possono gestire e interpretare efficacemente la grande quantità di dati generati nei reparti di patologia, migliorando in ultima analisi l'assistenza e i risultati del paziente.

Come cambia la refertazione e la diagnosi anatomico-patologica

Risulta evidente che, assieme al passaggio dal semplice utilizzo di vetrini colorati in ematossilina eosina e visualizzati al microscopio, attraverso l'utilizzo di metodiche di immunoistochimica, di diagnostica molecolare (comprendente il sequenziamento massivo parallelo) sino ad arrivare alla DP ed all'integrazione di algoritmi di AI, si assiste ad un notevole cambiamento di informazioni che devono essere trasmesse ai clinici ed ai pazienti in modo chiaro ed utilizzabile.

Parallelamente alle rivoluzioni descritte (immunoistochimica, diagnostica molecolare e DP con uso di AI) la comunità anatomico patologica deve adeguarsi ai continui cambiamenti ed al numero sempre crescente di informazioni da riportare in un referto.

Siamo passati da un referto tipicamente "narrativo" ad uno sinottico attraverso le checklist. In precedenza, i referti di anatomia patologica erano a testo libero, altamente narrativi e inclini all'omissione di dati necessari e fondamentali ed inoltre difficili nella corretta estrazione dei dati in esso contenuti.

La refertazione sinottica al contrario non solo garantisce che tutti i referti contengano tutti i dati necessari per un corretto approccio diagnostico terapeutico, ma è anche adatta per la raccolta di dati implementabile, per l'interoperabilità e lo scambio dei dati in essa contenuti.

Attualmente come comunità si stanno facendo sforzi per creare standard nazionali e internazionali per l'uso e l'implementazione di report sinottici, utili all'assistenza sanitaria ai Registri oncologici (tumori). Idealmente tutto ciò dovrebbe avvenire, in un flusso completamente digitale, in modo dinamico fino a poter postare i nostri dati sul fascicolo sanitario elettronico.

Si otterrebbe quindi un report di anatomia patologica standardizzato, unico sul territorio nazionale, in linea con gli standard scientifici richiesti e validati da linee guida, con dati utilizzabili a livello statistico per le migliori pianificazioni sanitarie. Proprio a tal proposito, la SIAPEC sta provvedendo, attraverso un progetto internazionale che prevede la traduzione certificata di dataset sinottici dell'ICCR (International Collaboration on Cancer Reporting), a fornire template standardizzati a tutte le anatomie patologiche in modo da traghettare le stesse verso la trasformazione digitale con lo sguardo sempre focalizzato sul paziente.

Parallelamente alla standardizzazione dei referti sinottici sarà fondamentale adeguare e standardizzare la parte di refertazione molecolare, sempre più complessa. L'utilizzo di criteri ESCAT (ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets) potrebbe rappresentare una svolta al fine di agevolare l'implementazione della medicina di precisione nella gestione clinica del cancro, armonizzando e standardizzando il report e l'interpretazione dei dati genomici clinicamente rilevanti.

Conclusioni

L'anatomia patologica sta vivendo un momento di trasformazione entusiasmante, sempre più focalizzato verso il paziente e l'impatto clinico delle diagnosi, attraverso la

corretta implementazione delle metodiche molecolari e digitali all'interno dei nostri laboratori.

La SIAPEC, attraverso i suoi gruppi di studio, attraverso le collaborazioni con le altre società scientifiche e le associazioni dei pazienti, assicura che tale trasformazione avvenga nel modo più omogeneo possibile sul territorio nazionale attraverso percorsi di standardizzazione ed innovazione tecnologica.

BIBLIOGRAFIA

Artificial intelligence-the third revolution in pathology. Salto-Tellez M, Maxwell P, Hamilton P. *Histopathology*. 2019 Feb;74(3):372-376. doi: 10.1111/his.13760.

Best Practice Recommendations for the Implementation of a Digital Pathology Workflow in the Anatomic Pathology Laboratory by the European Society of Digital and Integrative Pathology (ESDIP). Fraggetta F, L'Imperio V, Ameisen D et al *Diagnostics* (Basel). 2021 Nov 22;11(11):2167. doi: 10.3390/diagnostics11112167

A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Action-

ability of molecular Targets (ESCAT). Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R et al *Ann Oncol*. 2018 Sep 1;29(9):1895-1902. doi: 10.1093/annonc/mdy263.

Synoptic Reporting: Evidence-Based Review and Future Directions. Renshaw AA, Mena-Allauca M, Gould EW, Sirintrapun SJ. *JCO Clin Cancer Inform*. 2018 Dec;2:1-9. doi: 10.1200/CCI.17.00088.

Improving outcomes for cancer patients by standardising pathology reporting. <https://www.iccr-cancer.org/> (accessed 1st July 2023)

2.8 Impatto della pandemia da COVID-19 sulle diagnosi oncologiche nel 2020 e nel 2021. L'esperienza dei Registri Tumori del Friuli Venezia Giulia e della ASL Napoli 3 Sud-Campania

Mario Fusco¹ & Diego Serraino², per il Gruppo di Lavoro AIRTUM

¹UOSD Registro Tumori ASL Napoli 3 Sud, Brusciano (NA)

²SOC Epidemiologia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano

Introduzione

Nel gennaio 2020 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha dichiarato "Emergenza di Sanità Pubblica di livello Internazionale" la malattia da coronavirus 2019 (COVID-19). Sin dai primi mesi della diffusione della pandemia, una delle principali preoccupazioni in ambito sanitario ha riguardato i malati oncologici, sia a livello individuale per la loro maggior fragilità, che a livello di sanità pubblica per il potenziale impatto negativo della pandemia sulla organizzazione dei servizi sanitari anche in ambito oncologico. Simulazioni su base statistica avevano ipotizzato un aumento del numero delle morti oncologiche potenzialmente evitabili, e un impatto negativo sulla sopravvivenza (Maringe et al, 2020; Lai et al, 2020).

In vari Paesi, nei primi mesi del 2020 è stata anche documentata una sostanziale diminuzione del numero di persone prese in carico dalle strutture oncologiche, con riduzioni dal 40% al 60% rispetto agli anni precedenti (Morris et al, 2021; Ranganathan et al, 2021). In Italia, l'impatto della pandemia da Covid-19 sulle nuove diagnosi di tumore a livello di popolazione è stato valutato presso il Registro Tumori della provincia di Reggio Emilia. I risultati delle indagini hanno documentato una riduzione delle nuove diagnosi del tumore del rene nel 2020 rispetto al 2018-2019 nella fascia di età 30-59 anni (Mangone et al, 2023b), una diminuzione (nel 2020 rispetto al 2019) del 9,6% della frequenza del tumore del polmone negli uomini (Mangone et al, 2023a), e una assenza di impatto della pandemia sulle nuove diagnosi dei tumori del cavo orale (Mangone et al, 2022).

Obiettivo di questa analisi dei dati di incidenza dei tumori di popolazione era la quantificazione dell'impatto della pandemia da COVID-19 sulle nuove diagnosi oncologiche registrate nel 2020 e nel 2021 in due Registri Tumori italiani: uno del Nord (quello della intera regione del Friuli Venezia Giulia) con una popolazione di riferimento al 2020 di 1.212.000 abitanti, ed uno del Sud Italia (il Registro Tumori della ASL Napoli 3 Sud) con una popolazione di riferimento al 2020 di 1.050.000 abitanti.

Metodi

È stato condotto uno studio osservazionale comparativo tra le nuove incidenze oncologiche registrate nel 2020 e nel 2021 dal Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia e dal Registro Tumori della ASL Napoli 3 Sud e le rispettive incidenze del quinquennio precedente 2015-2019. In uomini e donne separatamente, e per le sedi neoplastiche con almeno 35 casi diagnosticati nel 2020 o nel 2021, è stata calcolata la differenza tra il numero di tumori osservato nel 2020 rispetto al numero medio atteso sulla base dei corrispondenti tassi di incidenza del periodo 2015-2019. Per il calcolo del numero atteso, si è tenuto in considerazione il valore della variazione percentuale media annuale

(APC) del periodo 2015-2019. Successivamente, è stata calcolata la differenza in termini assoluti tra le diagnosi registrate nel 2021 verso quelle registrate nel 2020 al fine di verificare se eventuali diagnosi perse nel 2020 fossero recuperate nel 2021.

Risultati

La Tabella 11 illustra la distribuzione dei tumori registrati nel 2015-2019, nel 2020 e nel 2021 negli uomini nei due Registri Tumori. Nel 2020 negli uomini, rispetto al numero atteso sulla base delle incidenze del periodo pre-Covid-19 (i.e., il 2015-2019), è stata stimata una differenza negativa di 360 casi per il complesso di tutti i tumori (esclusi i tumori della cute non melanoma) presso il Registro ASL Napoli 3 Sud (-11,5%) e una differenza negativa di 368 casi presso il Registro del Friuli Venezia Giulia (-8,3%). In entrambi i Registri è stata documentata una consistente diminuzione del numero atteso di tumori del colon-retto oggetto di screening organizzato di popolazione: -101 casi (-27,7%) nel Registro ASL Napoli 3 Sud, -47 casi (-9,1%) nel Registro del Friuli Venezia Giulia. Per molte sedi neoplastiche non oggetto di screening sono state documentate differenze tra casi osservati e casi attesi superiori alle 10 unità. Nella area di registrazione del Registro Tumori dell'ASL Napoli 3 Sud tale differenza riguardava i tumori dello stomaco (-15 casi), del fegato (-41 casi), del polmone (-77 casi), oltre i melanomi cutanei, la prostata, la tiroide, e le leucemie (Tab. 11); presso il Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia sono state rilevate minori incidenze per il tumore dello stomaco (-9,3%), del fegato (-9,7%), dei tumori delle vie aeree digestive superiori (VADS, -9,0%), del polmone (-4,9%), del melanoma (-7,0%), della prostata (-8,3%), del rene (-16,9%), e della vescica (-19,7%) (Tab. 11). Sebbene basate su piccoli numeri, in entrambi i Registri Tumori sono stati osservati, nel 2020, anche aumenti nella frequenza di alcuni tipi di tumori. Un aumento ha riguardato il numero osservato di tumori del rene presso la ASL Napoli 3 sud +7,6% (+ 11 casi) e del pancreas in Friuli Venezia Giulia: +6,5%, (+11 casi) rispetto all'atteso.

Nel 2021 negli uomini, in entrambi i registri, il numero di nuove diagnosi oncologiche è aumentato rispetto al 2020, nel complesso di tutti i tumori + 263 casi nel Registro ASL Napoli 3 Sud e +425 casi nel Registro del Friuli Venezia Giulia (Tab. 11). Aumenti di rilievo sono stati notati in entrambe le aree per il tumore del colon-retto (+108 casi e + 32 casi, rispettivamente) e della prostata.

Tra le donne (Tab. 12) sono state 330 (-12,2%) e 239 (-5,7%) le diagnosi oncologiche perse, complessivamente nel 2020, rispettivamente nell'area del Registro Tumori della ASL Napoli 3 Sud e del Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia. In entrambi i Registri è stata documentata una riduzione del numero atteso di tumori oggetto di screening: colon-retto -67 casi nel Registro dell'ASL Napoli 3 Sud e -35 casi nel Registro del Friuli Venezia Giulia; e mammella -76 casi nel Registro dell'ASL Napoli 3 Sud e -31 casi nel Registro del Friuli Venezia Giulia (Tab. 12). Anche per le donne, diminuzioni significative del numero dei nuovi casi attesi nel 2020 sono state documentate in entrambi i Registri Tumori per diverse sedi. Nell'area di riferimento del Registro Tumori dell'ASL Napoli 3 Sud sono state documentate riduzioni per i tumori del fegato (21 casi persi), della vescica (23 casi persi), della tiroide (44 casi persi), dei linfomi non Hodgkin (11 casi persi) e delle leucemie (24 casi persi) (Tab. 12). Presso il Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia sono state rilevate riduzioni del tumore dello stomaco (16 casi persi),

pancreas (-24 casi), melanoma cutaneo (-37 casi), ovaio (-30 casi), rene (-20 casi), e tiroide (-32 casi) (Tab. 12). Nel 2020 tra le donne di entrambi i Registri sono stati rilevati aumenti nella frequenza dei tumori del sistema nervoso centrale SNC: + 5,4% (17 casi) presso il Registro dell'ASL Napoli 3 sud e + 19 % (11 casi) presso il Registro Tumori del Friuli Venezia Giulia; presso quest'ultimo Registro è stato rilevato un aumento anche delle leucemie, con +21,4% (15 casi) (Tab. 12).

Nel 2021 nelle donne, in entrambi i registri, il numero di nuove diagnosi oncologiche è aumentato rispetto al 2020, nel complesso di tutti i tumori, + 172 casi nel Registro ASL Napoli 3 Sud e +346 casi nel Registro del Friuli Venezia Giulia (Tab. 11). Aumenti sono stati notati in entrambe le aree per tumori oggetto di screening di popolazione: colon-retto (+26 casi e + 57 casi, rispettivamente), mammella (+41 casi e + 5 casi, rispettivamente), e della cervice uterina (+6 casi e + 29 casi, rispettivamente) (Tab. 12).

Commento

Le attività di registrazione svolte dai Registri Tumori del Friuli Venezia Giulia e dell'ASL Napoli 3 sud – Campania riferite all'anno di incidenza 2020, hanno evidenziato una sotto-diagnosi per la quasi totalità dei tumori dovuta alla epidemia da Covid-19 rispetto al periodo 2015-2019 pre-Covid-19. Tale sotto-diagnosi, che ha riguardato nel 2020 in modo significativo i tumori diagnosticati allo screening, sembra in buona parte recuperata nel 2021 sia negli uomini che nelle donne in entrambe le aree coperte dai due Registri di popolazione. Tuttavia, data la ridotta dimensione delle aree oggetto di questo studio e in attesa che tali osservazioni vengano confermate anche nelle altre aree italiane coperte dai Registri Tumori di popolazione, rimane il timore che le sotto-notifiche documentate nel 2020 potrebbero determinare, negli anni a seguire, effetti a cascata in ambito oncologico -aumento delle diagnosi di tumore in fasi più avanzate, riduzione delle sopravvivenze sedi specifiche, aumenti dei costi sanitari per la gestione dei cancri avanzati. Sarebbe utile definire in tempi rapidi su base nazionale la dimensione, specifica per sede, di tale sotto-notifica al fine di pianificare interventi sanitari mirati al recupero e gestione della sotto-notifica stessa.

BIBLIOGRAFIA

- Lai AG, Pasea L, Banerjee A, et al. Estimated impact of the COVID-19 pandemic on cancer services and excess 1-year mortality in people with cancer and multimorbidity: near real-time data on cancer care, cancer deaths and a population-based cohort study. *BMJ Open* 2020;10:e043828.
- Mangone L, Mancuso P, Bisceglia I, et al. The epidemiology of oral cancer during the COVID-19 pandemic in Northern Italy: Incidence, survival, prevalence. *Front Oral Health* 2022; 3:e982584.
- Mangone L, Marinelli F, Bisceglia I, et al. The influence of COVID-19 on new lung diagnoses, by stage and treatment, in Northern Italy. *Biology* 2023a;12: e390.
- Mangone L, Marinelli F, Bonfante G, et al. The impact of COVID-19 on new kidney cancer diagnosis: Stage and treatment in Northern Italy. *Int j Environ Res Public Health* 2023b; 20: e4755.
- Maringe C, Spicer J, Morris M, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol* 2020;21:1023-34.
- Morris EJA, Goldacre R, Spata E, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the detection and management of colorectal cancer in England: a population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6: 199-208.
- Ranganathan P, Sengar M, Chinnaswamy G, et al. Impact of COVID-19 on cancer care in India: a cohort study. *Lancet Oncol* 2021;22:970-6

Campania- ASL Napoli 3 Sud					
Sede/ Tipo:	Casi 2015-2019	Nuovi casi 2020	Nuovi casi 2021	Differenza casi	
	Numero medio/ anno	Numero	Numero	*Numero *Anno 2020 Vs 2015-2019	Numero Anno 2021 Vs 2020
Tutte	3.140	2.629	2.892	-360	+263
Stomaco	103	86	98	-15	+12
Colon-retto	365	252	360	-101	+108
Fegato	167	126	114	-41	-12
Pancreas	78	77	86	-2	+9
Testa e collo	109	125	118	+9	-7
Polmone	515	454	485	-77	+31
Cute, melanomi	97	88	125	-17	+37
Prostata	480	451	558	-33	+107
Rene	83	101	88	+8	-13
Vescica	228	224	198	+1	-26
SNC	48	51	48	+2	-3
Tiroide	52	42	51	-14	+9
Linfomi non Hodgkin	111	102	110	-6	+8
Leucemie	83	69	88	-23	+19

TABELLA 11. Confronto delle incidenze oncologiche 2015-2019 verso 2020 e 2021 in Campania e in Friuli Venezia Giulia: uomini

*Differenza calcolata dopo aggiustamento per cambiamento percentuale annuale medio (APC) nei tassi di incidenza 2015-2019

Friuli Venezia Giulia

Casi/anno 2015-2019	Nuovi casi 2020	Nuovi casi 2021	Differenza casi	
Numero	Numero	Numero	*Numero *Anno 2020 Vs 2015-2019	Numero Anno 2021 Vs 2020
4.452	4.082	4.507	-368	+425
183	160	169	-17	+9
519	465	497	-47	+32
206	185	188	-20	+3
168	176	180	+11	+4
200	178	187	-18	+9
536	501	533	-26	+32
258	256	273	-18	+17
953	884	1.027	-79	+143
183	148	197	-31	+49
244	186	196	-48	+10
74	67	74	-5	+7
52	56	47	+5	-11
177	179	148	+1	-31
101	109	93	+8	-16

Campania- ASL Napoli 3 Sud					
Sede/ Tipo:	Casi 2015-2019	Nuovi casi 2020	Nuovi casi 2021	Differenza	
	Numero medio/ anno	Numero	Numero	*Numero *2020 Vs 2015-2019	Numero 2021 Vs 2020
Tutte	2.707	2.332	2.504	-330	+172
Stomaco	68	57	66	-7	+9
Colon-retto	296	231	257	-67	+26
Fegato	96	74	76	-21	+2
Pancreas	80	82	91	-1	+9
Testa e collo	39	49	38	+4	-11
Polmone	174	171	193	-3	+22
Cute, melanomi	88	86	104	-1	+18
Mammella	759	695	736	-76	+41
Utero, collo	39	39	45	+3	+6
Utero, corpo	135	142	132	+8	-10
Ovaio	77	78	78	-4	0
Rene	46	47	60	-2	+13
Vescica	48	37	43	-13	+6
SNC	34	42	42	+5	0
Tiroide	153	113	138	-44	+25
Linfomi non Hodgkin	95	84	88	-11	+4
Mieloma multiplo	33	25	24	-8	-1
Leucemie	59	40	69	-24	+29

TABELLA 12. Confronto delle incidenze oncologiche 2015-2019 verso 2020 e 2021 in Campania e in Friuli Venezia Giulia: donne.

* Differenza calcolata dopo aggiustamento per cambiamento percentuale annuale medio (APC) nei tassi di incidenza 2015-2019

Friuli Venezia Giulia

Casi/anno
2015-2019

Nuovi casi 2020

Nuovi casi 2021

Differenza casi

Numero

Numero

Numero

*Numero
*Anno 2020 Vs 2015-2019Numero
Anno 2021 Vs 2020

4.140

3.913

4.259

-239

+346

124

112

103

-16

-9

448

415

472

-35

+57

72

66

68

-4

+2

186

167

194

-24

+27

70

67

67

-4

0

320

331

351

+5

+20

227

204

230

-37

+26

1317

1.283

1.288

-31

+5

55

56

85

-3

+29

222

218

217

-6

-1

112

83

122

-30

+39

89

89

103

-20

+14

76

56

70

-10

+14

57

57

58

+11

+1

139

104

117

-32

+13

149

148

153

+7

+5

58

53

50

-7

-3

70

84

85

+15

+1

3 Neoplasie per singole sedi

3.1 Vie aerodigestive superiori (testa e collo)

Marco C. Merlano¹, Ornella Garrone²

¹Oncologia Medica, Istituto Tumori Candiolo, FPO - IRCCS (Candiolo, Torino) – marcocarlo.merlano@ircc.it

²Oncologia Medica, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano – ornella.garrone@policlinico.mi.it

VADS	
Incidenza	Nel 2022, sono state stimate circa 9.750 nuove diagnosi (uomini = 7.050; donne = 2.700). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2022, sono stati stimati 3.800 decessi (uomini = 2.700; donne = 1.100). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	Incidenza 2010-2014, follow-up 2018: 59% negli uomini, 62% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	72% negli uomini, 76% nelle donne
Prevalenza*	Sono 57.900 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del testa-collo (uomini = 36.100; donne = 21.800)

*Esclusi i tumori della laringe

I tumori delle vie aero-digestive superiori (faringe, laringe e cavo orale), benché relativamente poco frequenti, rappresentano un problema clinico e sociale maggiore per la delicatezza delle funzioni che possono compromettere. La prevenzione primaria è possibile grazie alla conoscenza dei fattori di rischio (fumo, alcol, infezione da papilloma virus HPV), ma ancora non sufficientemente diffusa. Anche la prevenzione secondaria potrebbe dare ottimi risultati, per la buona prognosi di queste neoplasie quando diagnosticate in fase precoce, ma le fasce sociali più a rischio sono poco sensibili ai controlli clinici periodici. Per questi motivi oltre la metà dei casi vengono diagnosticati in fase localmente avanzata o già metastatica.

La prevenzione terziaria si basa sulla chirurgia, la radioterapia e la terapia medica (chemioterapia, immunoterapia) nei casi avanzati combinate fra loro. I miglioramenti delle tecniche chirurgiche, in particolare grazie all'introduzione della chirurgia robotica, e radioterapiche hanno ridotto considerevolmente le sequele post-trattamento, migliorando la qualità di vita dei pazienti.

La prognosi varia molto in base allo stadio di malattia: nei casi che si presentano senza interessamento linfonodale, la sopravvivenza a 5 anni supera l'80% utilizzando la chirurgia o la radioterapia o la loro combinazione. L'interessamento linfonodale invece determina una netta riduzione della sopravvivenza che si attesta intorno al 50% (ma scende fino al 10-20% nelle forme con interessamento linfonodale massivo). In questi casi è spesso necessario associare anche la chemioterapia che trova indicazione insieme alla radioterapia nel trattamento post-operatorio o nei trattamenti radio-chemioterapici esclusivi nei casi non operabili.

La malattia recidivata può, anche se raramente, essere nuovamente resecata o radio-trattata, e, soprattutto nel primo caso, si possono avere risultati ottimi in alcuni pazienti, in particolare quando si possano rimuovere metastasi polmonari isolate. Tuttavia, nella maggioranza dei casi il trattamento medico è il solo possibile.

La chemioterapia oggi, nei casi che presentano l'espressione di una particolare proteina chiamata PD-L1 e che rappresentano circa 85% del totale, si basa sull'associazione di cisplatino, il fluorouracile e immunoterapia con un anticorpo che blocca l'effetto della proteina PD-L1, impedendo il legame con il suo recettore PD-1 espresso sulle cellule immunitarie. Questo effetto previene un importante meccanismo che contribuisce a bloccare la risposta immunitaria dell'organismo contro il tumore.

Nei tumori che presentano una espressione di PD-L1 molto elevata può bastare la sola somministrazione dell'immunoterapia evitando così gli effetti negativi della chemioterapia.

L'immunoterapia, sia da sola che in associazione con chemioterapia, offre un significativo aumento della sopravvivenza mediana che si attesta su circa 15 mesi. Il dato più importante è però l'osservazione che la curva di sopravvivenza in questi pazienti forma un plateau dopo circa due anni, che si protrae nel tempo facendo ipotizzare che il numero dei lungo sopravvissuti possa restare fra il 30% e il 40%.

La scelta fra immunoterapia sola o combinata con chemioterapia è basata sulle caratteristiche cliniche del paziente (presenza di sintomi importanti, età, comorbidità) e su quelle del tumore (velocità di crescita, espressione di PD-L1).

Al contrario, nei pazienti che non presentano espressione di PD-L1, l'immunoterapia non ha alcun effetto e il trattamento si basa solo sulla chemioterapia con cisplatino e fluorouracile o taxani e cetuximab, variamente combinati fra loro. La sopravvivenza mediana in questi casi è di poco superiore ai 10 mesi.

L'immunoterapia ha dimostrato di essere attiva anche in seconda linea di trattamento, dopo chemioterapia, con la possibilità di indurre una quota di lungo sopravvissuti che, per quanto limitata (10-15% dei casi totali), sembra mantenersi oltre i tre anni dall'inizio del trattamento.

Ad oggi non esistono dati per aiutarci a chiarire il ruolo dell'immunoterapia dopo una precedente immunoterapia o immuno-chemioterapia.

Infine, la tossicità legata all'immunoterapia è risultata minore per incidenza e im-

patto sulla qualità di vita rispetto a quella legata alla chemioterapia. Va però sottolineato che l'identificazione precoce delle tossicità eventualmente indotte, tutte riconducibili alla comparsa di reazioni autoimmuni, è di fondamentale importanza per evitare danni maggiori.

In generale, comunque, i risultati sono così positivi da aver indotto alla registrazione accelerata, da parte delle agenzie regolatorie americana (FDA) ed europea (EMA), di questo nuovo approccio.

Studi sono in corso sia per ottimizzare i farmaci immunoterapici attualmente esistenti, sia per valutare nei tumori della testa e collo i moltissimi nuovi farmaci in fase sperimentale.

Fra le terapie più nuove vanno ricordate quelle destinate a colpire mutazioni geniche che si sono dimostrate importanti nella crescita del tumore. Purtroppo, non per tutte le mutazioni di questo tipo esistono già farmaci specifici, e la quota di pazienti che presentano tumori con una mutazione per la quale esiste un farmaco specifico è molto bassa. Per esempio, la mutazione del gene H-RAS, che può essere bersagliata con farmaci inibitori della farnesyl-transferase, è presente in circa il 3% dei casi, mentre le proteine aberranti derivate dalla fusione del gene NTRK, che possono essere inibite da farmaci specifici, sono presenti in non più del 4% dei casi.

Questo campo di ricerca resta comunque uno dei più promettenti, al momento.

3.2 Esofago

Alberto GianLuigi Luporini

Centro Multidisciplinare Tumori dell'Apparato Digerente Superiore, UOC Oncologia Medica, IRCCS Policlinico San Donato, San Donato Milanese, Milano (MI) – alberto.luporini@grupposandonato.it

ESOFAGO	
Incidenza	Nel 2022, sono state stimate circa 2.480 nuove diagnosi (uomini = 1.740; donne = 740). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2022, sono stati stimati 2.090 decessi per tumori dell'esofago (uomini = 1.460; donne = 630). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	13% negli uomini e 22% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	Stima non disponibile
Prevalenza	Sono 7.100 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore dell'esofago (uomini = 5.100; donne = 2.000)

L'elevata mortalità di un tumore relativamente raro come il tumore dell'esofago impone di incrementare gli sforzi a partire dalla prevenzione primaria, con riferimento ai principali fattori di rischio associati a tale patologia quali fumo, alcool, obesità e

reflusso gastroesofageo. Le differenze nella distribuzione geografica dei principali tipi di tumore dell'esofago, carcinoma a cellule squamose (SCC) e adenocarcinoma (AC) sono da attribuire ai differenti fattori eziologici implicati nello sviluppo della malattia: consumo di bevande alcoliche e abitudine al fumo per il carcinoma squamoso, malattia da reflusso e obesità per l'adenocarcinoma e ciò spiega l'incremento di incidenza dell'adenocarcinoma dell'esofago nel mondo occidentale; ad oggi infatti, in molti Paesi dell'Unione Europea, l'adenocarcinoma ha ormai superato il carcinoma squamoso diventando l'istotipo maggiormente rappresentato.

Gli elevati tassi di mortalità riflettono inoltre l'aggressività di entrambi gli istotipi principali e la necessità di nuove e più efficaci strategie terapeutiche.

La pianificazione condivisa di un percorso diagnostico/terapeutico del carcinoma dell'esofago non può prescindere da una valutazione multidisciplinare costituita da personale dedicato alla patologia (chirurgo oncologo dell'esofago, oncologo medico, radioterapista, endoscopista, anatomopatologo, nutrizionista), una condizione necessaria per offrire un miglior controllo della malattia e maggiori possibilità di guarigione al paziente.

Oltre ad un accurato staging della patologia mediante endoscopia digestiva e multiple prese biotiche, ecografia delle stazioni linfonodali sovra-laterocervicali, EUS del tratto digerente superiore, TC total-body, PET/TC (FDG) ed eventuale broncoscopia nei casi di neoplasia dell'esofago toracico medio-superiore, è raccomandata una attenta valutazione del performance del paziente, con particolare riferimento alle sue condizioni cliniche nutrizionali, in modo da poter intervenire con un adeguato supporto nutrizionale nei casi indicati a partire dalle fasi precoci della malattia.

Il trattamento dei tumori dell'esofago è ormai da qualche anno diversificato nei due istotipi principali, sia negli stadi iniziali e sia, soprattutto, in quelli localmente avanzati e metastatici.

Il trattamento endoscopico (EMR, ESD) è l'opzione terapeutica di prima scelta nei tumori superficiali dell'esofago ovvero limitati a mucosa e sottomucosa (Tis, T1), risultando efficace e risolutiva soprattutto nei tumori con caratteristiche di minor aggressività (lesioni di piccole dimensioni, ben o moderatamente differenziati, senza invasione linfovascolare).

L'esofagectomia (oppure il trattamento chemioradioterapico esclusivo nei pazienti unfit per chirurgia o non propensi all'intervento) rappresenta l'approccio terapeutico indicato nei casi di persistenza di malattia in esiti di terapia endoscopica per le forme superficiali (infiltrazione del margine profondo), nelle forme scarsamente differenziate, in quelle che presentano maggior profondità di invasione della sottomucosa o con invasione linfovascolare.

L'esofagectomia rimane ad oggi il trattamento di prima scelta nei pazienti fit per chirurgia con tumori in stadio iniziale (cT1b-T2, N0), sia nello squamoso che nell'adenocarcinoma, riservando anche in questo caso il trattamento chemioradioterapico esclusivo nei pazienti con severe controindicazioni all'intervento chirurgico.

In associazione alla radioterapia (≤ 50.4 Gy), i protocolli di trattamento chemioterapico maggiormente impiegati ed attivi includono doppiette di farmaci (cisplatino/fluorouracile, oxaliplatino/fluorouracile o carboplatino/paclitaxel).

Nei tumori squamosi negli stadi localmente avanzati potenzialmente operabili

(cT1b-T2, N+; cT3-T4a, ogni N), il trattamento concomitante chemioradioterapico neoadiuvante è il trattamento raccomandato e prevede la somministrazione di radioterapia 41.4Gy se concomitante a chemioterapia con carboplatino/paclitaxel settimanale, oppure la dose di 45Gy se associata a 2 cicli di chemioterapia a base di cisplatino/fluorouracile. Dopo l'intervento chirurgico, trova oggi indicazione il trattamento immunoterapico (nivolumab), in monoterapia, nei pazienti con resezione chirurgica R0 che presentano malattia patologica residua (risposta patologica non completa).

Nei tumori squamosi e sempre negli stadi localmente avanzati, il trattamento chemioradioterapico definitivo è un'opzione appropriata e prevede l'impiego di radioterapia a dosi ≤ 50.4 Gy (1.8-2Gy/fr) combinata a doppietta chemioterapica cisplatino/fluorouracile x 4 cicli, oxaliplatino/fluorouracile x 6 cicli complessivi, limitando l'esofagectomia solo ad una esperta chirurgia in caso di persistenza di malattia tumorale in esiti di trattamento definitivo, o in caso di ricaduta locale dopo risposta clinica completa (chirurgia di salvataggio).

Il trattamento chemioradioterapico definitivo, inoltre, è il trattamento di prima scelta nel carcinoma squamoso dell'esofago cervicale ed anche in questa situazione clinica la chirurgia rappresenta un'opzione di salvataggio in caso di mancata risposta completa, e per la sua elevata complessità va riservata a Centri ad alta specializzazione nel trattamento chirurgico dei tumori dell'esofago.

Per quanto riguarda l'adenocarcinoma, negli stadi localmente avanzati potenzialmente aggredibili chirurgicamente (cT1b-T2, N+; cT3-T4a, ogni N) le opzioni neoadiuvanti di maggior efficacia sono rappresentate dal trattamento chemioterapico perioperatorio (schema FLOT fluorouracile/oxaliplatino/docetaxel per 4 cicli prima e 4 cicli dopo l'intervento chirurgico) e dal trattamento chemioradioterapico neoadiuvante (regime CROSS 41.4Gy in associazione a carboplatino/paclitaxel settimanale o 45Gy se associato a cisplatino/fluorouracile per 2 cicli) seguito da immunoterapia adiuvante (nivolumab) come indicato per i carcinomi squamosi.

Nell'adenocarcinoma, pertanto, la resezione chirurgica mantiene la sua centralità nella strategia terapeutica, riservando spazio ad un trattamento chemioradioterapico definitivo nei pazienti con severe comorbidità, unfit per chirurgia o che rifiutano l'intervento stesso.

In merito al trattamento dei pazienti con tumore non resecabile dell'esofago (cT4b), nell'adenocarcinoma il trattamento appropriato è rappresentato dalla chemioradioterapia esclusiva (dosi e schedule sopra-indicate) mentre nelle forme squamose che principalmente coinvolgono il tratto medio-superiore dell'esofago stesso, deve essere effettuata una tracheobroncoscopia per definire l'eventuale invasione neoplastica tracheobronchiale ed escludere la presenza di fistola tracheo-esofagea. L'interessamento per contiguità delle vie aeree senza fistolizzazione indirizza verso un iniziale approccio di sola chemioterapia seguita da chemioradioterapia dopo aver ottenuto una risposta clinica e l'assenza di coinvolgimento tracheobronchiale a conclusione dei cicli di sola chemioterapia.

La presenza di una fistola tracheo-esofagea impone il posizionamento di uno stent esofageo adeguato (eventuale stent tracheobronchiale nelle forme fortemente ostruttive) prima di opzioni terapeutiche conservative come indicato negli stadi avanzati.

Negli ultimi anni, i recenti e incoraggianti dati disponibili con l'utilizzo di agenti

target e farmaci immunoterapici hanno aperto ad un più ampio ventaglio terapeutico nel trattamento dei tumori dell'esofago nel setting avanzato o metastatico.

Nella malattia avanzata, è ad oggi indicato l'impiego di immunoterapia sia in prima linea (nivolumab, pembrolizumab) in associazione a chemioterapia a base di cisplatino e fluorouracile nei tumori HER2 negativi e che presentano espressione di PD-L1, sia in seconda linea metastatica (nivolumab) in monoterapia relativamente al trattamento dei pazienti con carcinoma dell'esofago istotipo squamoso e pretrattato con chemioterapia.

Nei pazienti con adenocarcinoma dell'esofago o della giunzione gastroesofagea (Siewert tipo I) in fase avanzata o metastatica che presentano iperespressione di HER2, l'impiego di trastuzumab è indicato in associazione a cisplatino e capecitabina o fluorouracile ai pazienti che non siano stati sottoposti ad un precedente trattamento antitumorale per la malattia metastatica.

Così come avvenuto nel carcinoma gastrico, l'utilizzo di immunoterapia si potrebbe infine aprire anche ai carcinomi dell'esofago che presentino una elevata instabilità dei microsatteliti (MSI-H, microsatellite instability-high) o un deficit di riparazione del mismatch (dMMR, mismatch repair deficient), con malattia non resecabile o metastatica, in progressione durante o dopo almeno un precedente trattamento oncologico.

Il dato di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi di carcinoma dell'esofago del 13% negli uomini e 22% nelle donne colloca il carcinoma dell'esofago tra le neoplasie a prognosi peggiore e per le quali la prevenzione primaria rimane ancor oggi l'arma più importante, in attesa di ottenere migliori risultati mediante una più efficace integrazione delle discipline coinvolte, la disponibilità di nuovi agenti farmacologici e l'incentivo allo sviluppo di studi clinici con disegni terapeutici sempre più innovativi.

3.3 Stomaco

Ferdinando De Vita

UOC di Oncologia Medica – Dipartimento di Medicina di Precisione – Università degli Studi della Campania “Luigi Vanvitelli”
ferdinando.devita@unicampania.it

STOMACO	
Incidenza	Nel 2023, sono state stimate circa 15.000 nuove diagnosi (uomini = 9.000; donne = 6.000)
Mortalità	Nel 2022, sono stimati 9.900 decessi (uomini = 5.700; donne = 4.200). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	30% negli uomini e 35% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	53% negli uomini e 59% nelle donne
Prevalenza	Sono 82.400 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore dello stomaco (uomini = 50.300; donne = 32.100)

Il carcinoma gastrico rappresenta una neoplasia aggressiva con una prognosi particolarmente infausta sia per l'elevato tasso di recidive, anche dopo chirurgia radicale, che per la frequente presentazione in fase avanzata. La sopravvivenza a 5 anni in Europa, pari al 25%, colloca questo tumore tra quelli a peggior prognosi; in Italia, come in altri Paesi dell'Europa meridionale, la sopravvivenza a 5 anni è relativamente più elevata (32%). La chirurgia (gastrectomia totale/subtotale) con linfadenectomia D2, rappresenta il trattamento principale ad intento curativo nei pazienti con tumore dello stomaco e della giunzione gastro-esofagea. L'elevato tasso di recidive loco-regionali o a distanza dopo trattamento chirurgico esclusivo, ha portato, nel corso degli anni, a sviluppare un approccio multimodale nella malattia operabile basato sull'impiego preferenziale di una chemioterapia perioperatoria con il regime FLOT, che attualmente rappresenta lo schema di riferimento in questo setting. Il trattamento del carcinoma gastrico avanzato è rappresentato dalla chemioterapia (preferita la doppietta con un platino ed il 5-fluorouracile) che ha dimostrato un vantaggio significativo in sopravvivenza globale rispetto alla migliore terapia di supporto (BSC). Tuttavia, i risultati più rilevanti in prima linea sono quelli forniti attualmente dall'immunoterapia, in particolare dall'impiego del nivolumab. Infatti, nei pazienti con espressione del PD-L1 secondo CPS ≥ 5 , l'aggiunta del nivolumab alla chemioterapia con oxaliplatino e fluoropirimidine ha dimostrato di migliorare in maniera statisticamente significativa e clinicamente rilevante la sopravvivenza globale di questi pazienti con il 21% di essi in vita a 3 anni dall'inizio del trattamento. Inoltre, la combinazione ha prodotto un significativo miglioramento della sopravvivenza libera da progressione, del tasso di risposte obiettive, della durata delle risposte e del tempo al deterioramento sintomatologico, con un accettabile profilo di tollerabilità. L'impiego di farmaci a bersaglio molecolare ha, ad oggi, prodotto risultati modesti soprattutto per la spiccata eterogeneità tempo-spaziale evidenziata da questo tumore. Il recettore HER-2 è sicuramente il target molecolare più studiato: espresso in circa il 20% delle neoplasie gastriche, soprattutto prossimali e con istotipo intestinale, rappresenta un fattore predittivo positivo per la terapia con trastuzumab. In questo sottogruppo l'aggiunta del trastuzumab alla chemioterapia ha prodotto un vantaggio statisticamente significativo rispetto alla chemioterapia da sola in termini di sopravvivenza globale, rappresentando il trattamento di riferimento per tutti i tumori HER2 positivi in fase metastatica. Il 40-50% circa dei pazienti in progressione dopo una prima linea di trattamento è eleggibile ad una terapia di seconda linea. I migliori risultati in questo setting sono stati ottenuti con l'utilizzo dell'antiangiogenico ramucirumab: sia in monoterapia che in combinazione con il paclitaxel settimanale, la terapia antiangiogenica ha mostrato una superiore efficacia rispetto al braccio di controllo in termini di sopravvivenza globale; 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. Nei pazienti in progressione alla seconda linea e con un PS ancora soddisfacente (0-1), l'impiego della nuova fluoropirimidina orale trifluridina/tipiracile ha dimostrato di migliorare significativamente la sopravvivenza globale e libera da progressione rispetto alla migliore terapia di supporto, divenendo l'opzione terapeutica di riferimento in questo setting.

Promettenti appaiono i risultati di una serie di inibitori del checkpoint immunolo-

gico (pembrolizumab e tislelizumab), di un nuovo farmaco anti-HER2 (trastuzumab-deruxtecan) e di nuovi agenti target in grado di bloccare il FGFR-2 e la claudina 18.2.

Pertanto, sebbene il trattamento del tumore gastrico continui a rappresentare una sfida complessa per l'oncologo medico, nell'ultimo decennio si è registrato un miglioramento delle nostre strategie terapeutiche sia nella malattia operabile che in quella avanzata. In particolare, nella malattia metastatica, la possibilità di attuare una strategia del tipo "continuum of care" impiegando sequenzialmente i differenti trattamenti attivi, ha permesso di migliorare la prognosi di questi pazienti. A questo obiettivo ha inoltre contribuito l'ottimizzazione delle terapie di supporto soprattutto nutrizionali: identificare precocemente i pazienti malnutriti o a rischio di malnutrizione permette di migliorare il controllo dei sintomi, la qualità della vita ed il performance status dei pazienti, permettendo di esporli a più linee di trattamento.

3.4 Colon e retto

Carmine Pinto

Oncologia Medica, Comprehensive Cancer Centre, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia – pinto.carmine@ausl.re.it

COLON-RETTO	
Incidenza	Nel 2023, sono state stimate circa 50.500 nuove diagnosi (uomini = 26.800; donne = 23.700)
Mortalità	Nel 2022, sono stimati 24.200 decessi (uomini = 13.000; donne = 11.200). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	65% negli uomini e 66% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	77% negli uomini e 79% nelle donne
Prevalenza	Sono 513.500 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del colon retto (uomini = 280.300; donne = 233.200)

I tumori del colon-retto si riconducono a stili di vita e familiarità. Fattori di rischio sono rappresentati da eccessivo 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 dal 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. La diagnosi viene effettuata con pancoloscopia 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. L'introduzione dello screening nazionale per l'identificazione dei precursori e la diagnosi precoce dei tumori del

colon-retto mediante la ricerca del sangue occulto nelle feci insieme al progresso dei trattamenti hanno prodotto un significativo miglioramento nelle percentuali di guarigioni e nella sopravvivenza in questa patologia neoplastica. Per i tumori localizzati (stadio I-III) è indicata la chirurgia resettiva per via laparoscopica o laparotomica, cui far seguire negli stadi II ad alto rischio e III una chemioterapia adiuvante a base di fluoropirimidina e oxaliplatino.

Per i tumori del retto medio-basso localmente avanzati la chirurgia deve essere preceduta da chemio-radioterapia long course pre-operatoria con fluoropirimidina. Alla chirurgia fa seguito una chemioterapia adiuvante con una combinazione a base di fluoropirimidina e oxaliplatino. Recenti studi sostengono l'utilizzo della radioterapia short course pre-operatoria e di una chemioterapia di induzione nell'ambito di una strategia di una total neoadjuvant therapy (TNT). Nei pazienti eligibili per una chirurgia con salvataggio dello sfintere anale la chemioterapia pre-operatoria con il regime FOLFOX è risultata non inferiore alla chemioradioterapia pre-operatoria in disease-free survival. In pazienti con tumore del retto basso in remissione clinica completa dopo trattamento neoadiuvante viene valutata la possibilità di una strategia di watch and wait che prevede uno stretto follow up senza chirurgia. Nei pazienti con tumore del retto e instabilità dei microsattelliti (H-MSI), che rappresentano circa l'8-10% in questo setting, il dostarlimab, un anticorpo anti-PD1, ha prodotto risposte cliniche complete aprendo una nuova prospettiva di trattamento (questo farmaco al momento della stesura di questo volume, non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale ma è stato inserito a ottobre 2023 nell'elenco della legge 648/1996).

Nei tumori metastatici (stadio IV) per la scelta della terapia è richiesta la caratterizzazione molecolare del pezzo operatorio o della biopsia al fine di valutare lo stato mutazionale di RAS (KRAS, NRAS) e BRAF. Tumori RAS e BRAF wild type si riscontrano nel 35-40% dei casi. Il trattamento chemioterapico in questo stadio prevede l'impiego in sequenza di più linee di chemioterapia che prevedono una doppietta o una tripletta a base di fluoropirimidina, irinotecan e oxaliplatino in combinazione con un farmaco biologico anti-EGFR quale il cetuximab o il panitumumab (per i pazienti con il test per RAS wild type) o un antiangiogenico quale il bevacizumab o l'aflibercept (quest'ultimo solo in seconda linea). Nei pazienti fragili può essere indicato l'impiego della sola fluoropirimidina in associazione o meno al bevacizumab. Dalla terza linea di terapia può essere utilizzato un trattamento con farmaci orali quali la trifluridina/tipiracil o il regorafenib, ed è risultata efficace la combinazione trifluridina/tipiracil con il bevacizumab (al momento della stesura del volume, questo regime non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale).

Nei pazienti con tumore metastatico e instabilità dei microsattelliti (H-MSI), che rappresentano circa il 4% di questo setting, è stata evidenziata in prima linea la maggiore efficacia del checkpoint inibitore anti-PD1 pembrolizumab rispetto alla chemioterapia. Risultati promettenti sono stati ottenuti anche con l'anti-PD1 nivolumab in monoterapia ed in combinazione con l'anti-CTL4 ipilimumab (entrambi questi farmaci al momento della stesura di questo volume non sono rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale). In pazienti pretrattati con mutazioni di BRAF (circa il 6-9%) è risultata efficace la combinazione dell'anti-BRAF encorafenib con il cetuximab. In pazienti pretrattati con la mutazione di KRASG12C (circa il 3-4%) si sono dimostrati attivi due

farmaci inibitori selettivi di KRASG12C l'adagrasib ed il sotorasib in monoterapia e particolarmente in combinazione rispettivamente con gli anticorpi anti-EGFR cetuximab e panitumumab (nessuno di questi due farmaci al momento della stesura di questo volume è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale). In pazienti pretrattati viene valutata anche l'amplificazione di HER2. Nei pazienti con test positivo, e cioè immunohistochimica HER2+++ o HER2++ e conferma ISH (circa il 3-4%), il trattamento con trastuzumab e lapatinib si è dimostrato attivo, e risultati positivi sono stati ottenuti con la combinazione pertuzumab e trastuzumab e con l'anticorpo coniugato trastuzumab deruxtecan (nessuno di questi trattamenti anti-HER2 è, al momento della stesura di questo volume, rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale).

Nella strategia terapeutica dei pazienti con metastasi epatiche e/o polmonari reseccabili o diventate reseccabili dopo chemioterapia è indicata la chirurgia della metastasi.

3.5 Fegato

Carmine Pinto

Oncologia Medica, Comprehensive Cancer Centre, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia – pinto.carmine@ausl.re.it

FEGATO	
Incidenza	Nel 2023, sono state stimate circa 12.200 nuove diagnosi (rapporto U:D 2:1)
Mortalità	Nel 2022, sono state stimate 9.600 morti (6.300 negli uomini e 3.300 nelle donne). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	22% negli uomini e 22% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	40% negli uomini e 39% nelle donne
Prevalenza	Sono 33.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del fegato (uomini = 25.300; donne = 8.500)

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 aflatosine (in particolare Asia orientale e Africa sub-Sahariana) assunte con l'alimentazione, emocromatosi, deficit di alfa-1-antitripsina, obesità (specie se complicata da presenza di diabete) e steatoepatite non alcolica. Anche il fumo di tabacco è stato riconosciuto tra i fattori di rischio.

Un impatto positivo sull'incidenza di questa patologia è attribuito all'introduzione della vaccinazione anti-HBV e alle terapie antivirali per l'HCV. Un ampio studio epidemiologico nella popolazione con epatite cronica B e C ha evidenziato che l'utilizzo di basse dosi di acido acetilsalicilico era associato a un minor rischio di insorgenza di epatocarcinoma e di mortalità correlata alla patologia epatica. Questo dato

richiede però conferma in uno studio clinico randomizzato. Imaging (ecografia, TC e RM), biopsia con esame istologico e dosaggio dell'alfa-fetoproteina nel sangue sono utilizzate nella diagnostica e stadiazione. La definizione del trattamento è correlata all'estensione (in particolare locale) di malattia e allo stato di funzionalità epatica. La Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) Classification ha correlato gli stadi di malattia con la modalità di trattamento. Nello stadio iniziale i pazienti con sufficiente parenchima epatico funzionante possono essere sottoposti a trattamento chirurgico che si configura dalla resezione fino al trapianto di fegato, oppure a trattamenti ablativi locali. Negli stadi intermedi sono indicati trattamenti ablativi locali con radiofrequenza e di chemio-embolizzazione attraverso catetere arterioso (TACE). La combinazione di atezolizumab, un checkpoint inibitore anti-PD-L1 con il bevacizumab, un anticorpo monoclonale anti-VEGF, confrontata con la sorveglianza attiva, in pazienti sottoposti a ablazione o resezione chirurgica ad intento curativo, ha dimostrato un vantaggio in relapse free survival (al momento della stesura del volume, questa combinazione non è rimborsabile con questa indicazione dal Servizio Sanitario Nazionale).

Negli stadi avanzati di malattia i pazienti con buona funzionalità epatica (Child A) possono essere sottoposti a terapia sistemica. Il sorafenib, un inibitore multichinasico, è stato il primo farmaco che si è dimostrato attivo per via sistemica migliorando la sopravvivenza in questa patologia. Il lenvatinib, anch'esso un farmaco multi-tirosinchinasi inibitore, è stato confrontato con il sorafenib, mostrando uguale efficacia in termini di sopravvivenza, ma con un differente profilo di tossicità. La combinazione di atezolizumab con il bevacizumab confrontata con il sorafenib ha dimostrato un significativo vantaggio in sopravvivenza. Un vantaggio in sopravvivenza rispetto al sorafenib è stato evidenziato anche con la combinazione tremelimumab, un anticorpo anti-CTLA4, e durvalumab, un anticorpo anti-PD-L1 (al momento della stesura del volume, questa combinazione non è rimborsabile dal Servizio Sanitario Nazionale). In questi pazienti la combinazione pembrolizumab e lenvatinib confrontata con il lenvatinib non ha dimostrato vantaggi statisticamente significativi.

Nel setting dei pazienti pretrattati con sorafenib due inibitori multichinasici, il regorafenib ed il cabozantinib, hanno dimostrato entrambi efficacia clinica. Nel gruppo di pazienti pretrattati con valori di alfa-FP nel sangue ≥ 400 ng/ml, si è dimostrato attivo il ramucirumab, un anticorpo monoclonale anti-VEGFR-2 (al momento della stesura del volume, questo farmaco non è rimborsabile a carico del Servizio Sanitario Nazionale). Il tivantinib, un selettivo inibitore di c-Met, in pazienti già sottoposti ad una precedente terapia sistemica non ha dimostrato vantaggi in sopravvivenza. Sono in corso diversi trials clinici che valutano la combinazione di checkpoint inibitori anti-PD1 e anti-PDL1 con farmaci inibitori multichinasici. La Selective Internal Radiotherapy (SIRT) con microsferiche caricate con ^{90}Y iniettate attraverso l'arteria epatica confrontate con il sorafenib non ha determinato vantaggi sia in termini di sopravvivenza globale che di sopravvivenza libera da progressione, presentando tuttavia una migliore tollerabilità e un impatto positivo sulla qualità di vita. La chemioterapia sistemica nell'epatocarcinoma presenta scarsa efficacia.

3.6 Pancreas

Carmine Pinto

Oncologia Medica, Comprehensive Cancer Centre, AUSL-IRCCS di Reggio Emilia – pinto.carmine@ausl.re.it

PANCREAS	
Incidenza	Nel 2023, sono state stimate circa 14.800 nuove diagnosi (uomini = 6.800; donne = 8.000)
Mortalità	Nel 2022, sono stimati 14.900 decessi (uomini = 7.000; donne = 7.900). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	11% negli uomini e 12% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	31% negli uomini e 28% nelle donne
Prevalenza	Sono 21.200 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del pancreas (uomini = 11.000; donne = 10.100)

Il fumo di sigaretta è il fattore di rischio maggiormente associato alla probabilità di sviluppare un carcinoma pancreatico. Altri fattori di rischio sono rappresentati dall'obesità, dalla ridotta attività fisica, dall'elevato consumo di alcol e di grassi saturi, e dalla scarsa assunzione di verdure e frutta fresca. Tra le patologie d'organo sono considerate condizioni 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 BRCA2, 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. La valutazione diagnostica e di stadiazione può richiedere l'esecuzione di eco-endoscopia, TC e RM, completati da prelievo biotico mirato; indicativa risulta la valutazione dei livelli del CA19.9 nel sangue. Meno del 20% dei pazienti è candidabile a una chirurgia con intento "curativo", con una sopravvivenza a 5 anni di circa il 20%.

Nei pazienti sottoposti a chirurgia la chemioterapia adiuvante con 5-fluorouracile/acido folinico o gemcitabina 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. Il regime gemcitabina/capecitabina confrontato con la sola gemcitabina ha evidenziato un vantaggio in sopravvivenza anche se con limiti metodologici e di follow up dello studio. Un vantaggio in terapia adiuvante, sia in sopravvivenza libera da malattia che in sopravvivenza globale, è stato riportato per il regime a 3 farmaci contenente 5-fluorouracile/acido folinico, oxaliplatino e irinotecan (FOLFIRINOX) quando confrontato con la sola gemcitabina, presentando tuttavia questo regime una maggiore tossicità. Il regime nab-paclitaxel/ gemcitabina in

confronto con la sola gemcitabina nella terapia adiuvante del carcinoma del pancreas non ha raggiunto l'end point primario dello studio in sopravvivenza libera da malattia. L'efficacia della radiochemioterapia post-operatoria appare limitata ai pazienti con chirurgia non radicale. Nella malattia localmente avanzata (borderline o non resecabile) il trattamento neoadiuvante con il regime FOLFIRINOX e nab-paclitaxel/gemcitabina o la chemioradioterapia possono essere seguite da chirurgia per i casi che raggiungono l'operabilità, e da chemioterapia e chemioradioterapia post-chirurgica.

Nella malattia metastatica è indicata la chemioterapia con intento palliativo, ed il farmaco che per lungo tempo ha rappresentato il trattamento di riferimento è stato la gemcitabina, con un beneficio clinico e 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 diversi regimi di chemioterapia. Sia il regime FOLFIRINOX che l'associazione di nab-paclitaxel/gemcitabina hanno dimostrato un vantaggio significativo rispetto alla gemcitabina in risposte obiettive, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale. Nei pazienti con mutazioni dei geni BRACA-1 e BRACA-2 (circa il 4-7%) che hanno ottenuto un controllo di malattia con un regime di chemioterapia contenente un composto del platino (FOLFIRINOX, cisplatino/gemcitabina), la somministrazione come terapia di mantenimento del farmaco PARP inibitore olaparib determina un aumento della sopravvivenza libera da progressione (al momento della stesura del volume, questo farmaco non è rimborsato dal Servizio Sanitario Nazionale). Nella popolazione KRASwt, che rappresenta circa il 10-15% degli adenocarcinomi del pancreas, un vantaggio in sopravvivenza è stato riportato della combinazione nimotuzumab, un anticorpo anti-EGFR, e gemcitabina rispetto alla sola chemioterapia. Nei pazienti con mutazione di KRASG12C, che rappresentano circa il 2% degli adenocarcinomi del pancreas, l'adagrasib, un inibitore tirosinchinasico irreversibile e specifico, ha dimostrato una promettente attività (al momento della stesura del volume, questi farmaci non sono rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale).

3.7 Colecisti e vie biliari

Francesco Pantano^{1,2}, Michele Iuliani², Sonia Simonetti², Giuseppe Tonini^{1,2}

¹Oncologia Medica, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico, Roma

Email: f.pantano@policlinicocampus.it – m.iuliani@unicampus.it – s.simonetti@unicampus.it

g.tonini@policlinicocampus.it

COLECISTI E VIE BILIARI	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 5.400 nuove diagnosi (uomini = 2.400; donne = 3.000). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Mortalità	Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	Le stime per il 2023 non sono disponibili. Per il 2020, le stime erano del 17% negli uomini e 15% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	Le stime per il 2023 non sono disponibili
Prevalenza	Sono circa 12.700 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della colecisti e vie biliari

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

La presenza di calcoli biliari (si ritrovano nell'80-85% degli affetti) e di infiammazione cronica del dotto biliare (colangite cronica) rappresentano i principali fattori di rischio per questa malattia. Inoltre, le malattie infiammatorie croniche dell'intestino, l'obesità, il fumo e l'esposizione a vari agenti ambientali (diossine, nitrosamine, radon e asbesto) sono correlate ad un aumentato rischio di insorgenza di queste neoplasie. La familiarità esiste, ma poiché il tumore ha una bassa frequenza, il rischio è basso. 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.

Una resezione completa con margini negativi rimane l'unico potenziale trattamento curativo per i pazienti con patologia approccioabile con intervento chirurgico. Il tipo di procedura chirurgica per un tumore trattabile chirurgicamente si basa sulla sua posizione anatomica all'interno del tratto biliare.

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

Alcuni studi clinici evidenziano l'efficacia di un trattamento adiuvante con 5-fluorouracile o gemcitabina nei pazienti con carcinoma della colecisti e delle vie biliari intra- ed extra-epatiche sottoposti a resezione con intento curativo.

Tuttavia, la maggior parte dei pazienti con tumore delle vie biliari si presenta alla diagnosi con malattia localmente avanzata o metastatica e, anche dopo una resezione radicale e potenzialmente curativa, la recidiva si manifesta in circa il 60% dei casi, prevalentemente nei primi due anni dall'intervento chirurgico. Il tumore risponde poco alla radioterapia e la chemioterapia rappresenta il principale approccio terapeutico efficace nei pazienti non resecabili o con recidiva di malattia. Gemcitabina e fluoropirimidine hanno dei tassi di risposta relativamente modesti (<30%) con un beneficio marginale in termini di sopravvivenza. La chemioterapia di associazione del cisplatino alla gemcitabina ha un significativo vantaggio in termini di maggiori risposte e maggior sopravvivenza rispetto alla sola gemcitabina. Dato l'elevato grado di instabilità dei microsatelliti in questi pazienti recentemente è stato preso in considerazione l'approccio immunoterapico come potenziale nuovo trattamento. Infatti, lo studio di fase III TOPAZ-1 ha dimostrato che la combinazione di un trattamento immunoterapico con durvalumab e la chemioterapia aumentava significativamente la sopravvivenza, la progressione libera da malattia e il tasso di risposta obiettiva.

I dati riguardanti i trattamenti di II linea sono ancora parziali e, pertanto, non è ancora ben definito il tipo di schema terapeutico più appropriato in questo setting. Tuttavia, alla luce delle recenti evidenze, si ritiene che una chemioterapia basata sulla fluoropirimidina dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica.

Negli ultimi anni, molta attenzione è stata dedicata alla caratterizzazione molecolare della malattia che ha permesso di identificare alterazioni potenzialmente bersaglio di farmaci specifici. In particolare, nel CCA intraepatico l'utilizzo di inibitori specifici di FGFR2 e IDH1 ha mostrato un alto tasso di risposta in pazienti con mutazioni a carico di questi due geni. Recentemente, pemigatinib, inibitore di FGFR, e ivosidenib, inibitore di IDH1, sono stati inclusi come opzioni di trattamento negli CCA avanzati con FGFR2 o IDH1 mutato dopo progressione a chemioterapia standard.

In ultimo, l'FDA ha approvato l'uso di pembrolizumab in pazienti metastatici con alta instabilità dei microsatelliti e deficit nel sistema di riparazione del DNA (dMMR/MSI-H) e la doppietta dabrafenib-trametinib per pazienti con mutazione BRAF V600E e progressione tumorale dopo terapia sistemica.

In linea generale, i pazienti con alterazioni genetiche potenzialmente targettabili dovrebbero essere incoraggiati ad entrare in clinical trials.

3.8 Polmone

Giuseppe Altavilla¹, Massimo Di Maio²

¹Università degli Studi di Messina, Ordinario f.r. di Oncologia Medica - galtavilla@unime.it

²Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino – A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Ospedale Molinette, Torino – massimo.dimaio@unito.it

POLMONE	
Incidenza	Nel 2023, sono state stimate circa 44.000 nuove diagnosi (uomini = 30.000; donne = 14.000). È la seconda neoplasia più frequente negli uomini (15%) e la terza nelle donne (6%)
Mortalità	Nel 2022, sono stimati 35.700 decessi per tumore del polmone (uomini = 23.600; donne = 12.100). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	16% negli uomini e 23% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	37% negli uomini e 44% nelle donne
Prevalenza	Sono 117.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del polmone (uomini = 77.200; donne = 40.600)

L'elevata incidenza di tumore del polmone, sia negli uomini che nelle donne, e le statistiche di mortalità legata a questo tumore, impongono di non dimenticare mai l'importanza della prevenzione primaria, e in particolare della lotta al fumo, principale fattore di rischio. La maggior parte dei casi di tumore del polmone corrisponde all'istologia non a piccole cellule (non-small cell lung cancer, NSCLC), mentre il microcitoma polmonare (tumore a piccole cellule, SCLC) rappresenta la minoranza dei casi.

Ad oggi, una percentuale limitata dei casi di NSCLC viene diagnosticata in stadio iniziale (nel quale i pazienti sono potenzialmente candidati all'intervento chirurgico, eventualmente seguito da chemioterapia allo scopo di ridurre il rischio di recidiva) o in stadio localmente avanzato (nel quale il trattamento si basa sull'impiego di chemioterapia, radioterapia ed eventualmente, al loro completamento, immunoterapia). Lo screening per il tumore del polmone nei soggetti a rischio (forti fumatori) ha dimostrato una riduzione della mortalità tumore-specifica e un significativo incremento delle chance di diagnosi in stadio iniziale. Ad oggi, in Italia, lo screening per il tumore del polmone non è inserito nei programmi pubblici, ma esiste una raccomandazione positiva forte nelle linee guida AIOM 2021 ("In soggetti fumatori o ex-fumatori che hanno fumato almeno 15 sigarette al giorno per più di 25 anni, oppure almeno 10 sigarette al giorno per più di 30 anni, oppure che hanno smesso di fumare meno di 10 anni prima, uno screening annuale mediante TC torace dovrebbe essere preso in considerazione come opzione di prima scelta"). Dal 2022 è in corso R.I.S.P. (Rete Italiana Screening Polmonare), un programma multicentrico di diagnosi precoce del tumore al polmone con TAC torace, che si prefigge l'obiettivo di reclutare 10.000 candidati ad alto rischio in 18 Centri italiani.

La strategia terapeutica nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato è profon-

damente cambiata negli ultimi anni, imponendo anche sostanziali novità dal punto di vista diagnostico, in quanto la caratterizzazione molecolare rappresenta una tappa essenziale per la definizione della miglior terapia per ciascun paziente. Si allontanano sempre di più i tempi in cui la chemioterapia rappresentava l'unica opzione disponibile, caratterizzata peraltro da un'efficacia limitata. Negli ultimi anni, le 2 importanti "rivoluzioni" terapeutiche a cui abbiamo assistito in oncologia medica (i farmaci a bersaglio molecolare prima, e l'immunoterapia poi) hanno conquistato un ruolo importante nel trattamento di questi pazienti. Alcuni farmaci a bersaglio molecolare (in primis gli inibitori dell'Epidermal Growth Factor Receptor [EGFR] e poi farmaci diretti contro una lista di altre alterazioni molecolari, in costante incremento) hanno dimostrato di essere superiori alla chemioterapia come trattamento di prima scelta, limitatamente ai casi in cui il tumore presenta quelle specifiche alterazioni molecolari. Nei prossimi anni, assisteremo plausibilmente alla prosecuzione della suddetta "rivoluzione" terapeutica, con la disponibilità di nuovi farmaci a bersaglio molecolare, che non solo aumenteranno le possibilità terapeutiche da usare in sequenza dopo il fallimento di quelli già oggi disponibili, ma che in alcuni casi consentiranno un trattamento "mirato" in presenza di alterazioni molecolari per le quali finora non erano disponibili farmaci target nella pratica clinica. Recentemente, ad esempio, sono stati ottenuti risultati incoraggianti (anche se francamente non paragonabili all'attività e all'efficacia dimostrata ad esempio dai farmaci anti-EGFR e anti-ALK) con farmaci diretti contro la mutazione G12C di KRAS, presente in una percentuale non piccola di casi di NSCLC, e finora considerata "non target" in quanto non esistevano farmaci attivi.

L'immunoterapia, inizialmente affermata come trattamento efficace nei pazienti che già avevano fallito la chemioterapia, successivamente si è imposta nel trattamento di prima linea della malattia avanzata, sia come alternativa alla chemioterapia, nei casi caratterizzati da espressione elevata del marcatore PD-L1, sia in combinazione con la chemioterapia, nei casi caratterizzati da bassa o assente espressione di PD-L1. Attualmente, infatti, abbiamo a disposizione nella pratica clinica sia diversi farmaci immunoterapici (pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab) per l'impiego come agenti singoli quando l'espressione di PD-L1 supera il 50%, sia diversi schemi di combinazione chemio-immunoterapica (come chemioterapia a base di platino + pembrolizumab oppure la combinazione di chemioterapia per soli 2 cicli + nivolumab + ipilimumab) negli altri casi.

Recentemente, alcuni farmaci innovativi (terapie a bersaglio, in particolare l'osimertinib nel caso della malattia con mutazione di EGFR, e immunoterapia) hanno prodotto dati importanti anche nel trattamento degli stadi precoci, allo scopo di ridurre i rischi di recidiva di malattia e auspicabilmente aumentare le possibilità di guarigione. A giugno 2023 sono stati presentati all'ASCO e pubblicati i risultati di sopravvivenza globale dello studio ADAURA, in cui l'impiego di osimertinib adiuvante ha dimostrato, nei casi operati con mutazione di EGFR, non solo un importante prolungamento della sopravvivenza libera da malattia, ma anche un rilevante prolungamento dell'aspettativa di vita.

Oltre ai risultati di efficacia nel setting adiuvante (vale a dire dopo l'intervento chirurgico), l'immunoterapia sta producendo negli ultimi tempi numerosi risultati positivi quando impiegata nel setting neo-adiuvante e perioperatorio. Finché l'unica terapia

sistemica disponibile negli stadi precoci era la chemioterapia, la strategia neoadiuvante non aveva mai avuto grande diffusione nella pratica clinica (pur avendo dimostrato efficacia simile all'adiuvante in termini di miglioramento del rischio di recidiva e dell'aspettativa di vita). I risultati dell'immunoterapia in aggiunta alla chemioterapia come terapia sistemica pre-operatoria (con un incremento notevole delle possibilità di ottenere una risposta patologica completa, dall'importante significato prognostico) probabilmente modificheranno la pratica clinica del trattamento degli stadi precoci nel prossimo futuro.

Un discorso a parte merita il SCLC, tumore caratterizzato da comportamento biologico e clinico estremamente aggressivo, anch'esso associato al fumo, come la maggior parte dei tumori non a piccole cellule. Per decenni, non si è registrato nessun progresso nel trattamento di questo tipo di tumore, essendo l'unica opzione farmacologica efficace la chemioterapia contenente platino. Del tutto recentemente, interessanti risultati sono stati ottenuti con l'aggiunta dell'immunoterapia alla chemioterapia contenente platino, sebbene sia ancora limitata la possibilità di ottenere un controllo duraturo di malattia.

Il dato della sopravvivenza a 5 anni (16% negli uomini e 23% nelle donne), che colloca il tumore del polmone agli ultimi posti di questa sfortunata classifica, ci ricorda che, nonostante gli importanti progressi registrati negli ultimi anni, la strada da fare è ancora molto lunga e impegnativa, e la prevenzione rimane l'arma più importante.

3.9 Melanomi

Paolo A. Ascierto

Dipartimento Melanoma, Immunoterapia Oncologica e Terapie Innovative – Istituto Nazionale Tumori IRCCS Fondazione Pascale di Napoli – p.asciarto@istitutotumori.na.it

MELANOMI	
Incidenza	Nel 2023, sono stimate circa 12.700 nuove diagnosi di melanoma della cute (uomini = 7.000; donne = 5.700).
Mortalità	Nel 2022, sono stimati 2.500 decessi per melanoma (uomini = 1.500; donne = 1.000). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	88% negli uomini e 91% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	91% negli uomini e 93% nelle donne
Prevalenza	Sono 169.900 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di melanoma della cute (uomini = 80.100; donne = 89.800)

Circa l'85% dei melanomi cutanei che insorgono annualmente nel mondo interessa le popolazioni di Nord-America, Europa e Oceania. 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. Il più importante fattore di rischio ambientale è stato identificato nell'esposizione ai 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). 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.

La chirurgia è sicuramente il trattamento di elezione per il melanoma negli stadi iniziali di malattia. La biopsia del linfonodo sentinella è una tecnica chirurgica utilizzata al fine della stadiazione dei pazienti con diagnosi primitiva di melanoma >0,8 mm di spessore secondo Breslow o in presenza di ulcerazione. Dopo la biopsia del linfonodo sentinella, in caso di positività, non risulta più necessaria la dissezione linfonodale. Da sottolineare che la dissezione linfonodale resta indicata nei casi di metastasi linfonodali clinicamente o strumentalmente evidenti.

Con l'avvento dei nuovi agenti immunoterapici (ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab, relatlimab) e target (quali il vemurafenib, il cobimetinib, il dabrafenib, il trametinib, l'encorafenib ed il binimetinib) 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, vemurafenib/cobimetinib oppure encorafenib/binimetinib che sono in grado di prolungare la sopravvivenza libera da progressione (PFS) e la sopravvivenza totale (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 dei melanomi acro-lentiginosi e delle mucose con una frequenza di circa l'1-2%). Entrambe risultano sensibili ad agenti target quali gli inibitori di MEK (nei mutati in NRAS) e quelli di cKIT. In Italia, imatinib (un inibitore di cKIT) è stato approvato in legge 648 (Determina Aifa del 5 luglio 2017) per i melanomi metastatici inoperabili con c-KIT mutato (esone 11 e 13), non trattabili o in progressione a immunoterapia.

Oggi grazie all'immunoterapia ed alla terapia target circa il 50% dei pazienti con malattia metastatica può ottenere un beneficio a lungo termine.

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, dove la combinazione ipilimumab/nivolumab ha mostrato una sopravvivenza melanoma-specifica a 7,5 anni del 55% dei pazienti trattati. Inoltre, recentemente sono stati riportati i risultati di uno studio di fase II con la combinazione di ipilimumab/nivolumab nei

pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche. In considerazione della percentuale di risposte intracraniche ottenute (57%), concordanti con eguale attività extracranica, e del 50% dei pazienti trattati ancora vivi a 5 anni, a livello internazionale si ritiene che la combinazione di ipilimumab/nivolumab, anche se in assenza di un confronto diretto, sia la prima opzione di trattamento per i pazienti con metastasi cerebrali asintomatiche. In Italia la combinazione ipilimumab/nivolumab è approvata per i casi con metastasi cerebrali asintomatiche o per i casi di melanoma non resecabile o metastatico con espressione del PD-L1 < 1%. Recentemente sono stati riportati i dati dello studio RELATIVITY-047, nella prima linea dei pazienti con melanoma metastatico, che ha mostrato una superiorità in termini di PFS, ORR (tasso di risposta globale) e OS della combinazione di nivolumab + relatlimab (un anti-LAG-3) rispetto alla monoterapia con nivolumab. Tale combinazione è stata approvata da FDA e dall'EMA. Quest'ultima ha approvato il trattamento solo per i pazienti con espressione del PD-L1 < 1%. In Italia non è ancora approvata.

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) o IV resecato (IV NED). L'interferone è oramai non più considerato un trattamento adiuvante utile. Recentemente sono stati riportati dati positivi in due studi di fase III: uno è il Keynote-716 e l'altro il Checkmate 76K, entrambi nel trattamento adiuvante degli stadi IIB-C rispettivamente con pembrolizumab e nivolumab in confronto a placebo. Tale trattamento è stato approvato sia da FDA che dall'EMA per il pembrolizumab, mentre il nivolumab è stato approvato solo da FDA. In Italia l'approvazione e rimborsabilità del pembrolizumab adiuvante in questo gruppo di pazienti dovrebbe arrivare a breve. Invece, in considerazione dei risultati positivi ottenuti negli studi di fase III, il trattamento con dabrafenib/trametinib nei pazienti BRAF mutati, oppure nivolumab o pembrolizumab indipendentemente dallo status mutazionale, rappresenta lo standard di trattamento nei pazienti con stadio III o IV resecato (in quest'ultimo caso trova indicazione il solo nivolumab).

Da segnalare i risultati di uno studio di fase II randomizzato, lo SWOG1801, che ha paragonato il trattamento neoadiuvante (con 3 cicli di pembrolizumab prima della chirurgia e successivo trattamento adiuvante sempre con pembrolizumab con ulteriori 15 cicli) al classico trattamento adiuvante (chirurgia + 18 cicli di pembrolizumab). Lo studio ha evidenziato una netta superiorità del trattamento neoadiuvante in termini di sopravvivenza libera da eventi (EFS); pertanto, questa procedura potrebbe diventare uno standard di trattamento. Al momento non è approvata dall'EMA e nemmeno in Italia.

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.

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. Recentemente uno studio di fase 3, che ha paragonato il trattamento con tebentafusp alla miglior scelta dell'investigatore (dacarbazina/ipilimumab/pembrolizumab), ha mostrato una superiorità in termini di OS.

mab), ha evidenziato una netta superiorità in termini di sopravvivenza di tebentafusp con una riduzione del rischio di morte del 49%. Tebentafusp è una proteina bispecifica costituita dal recettore solubile delle cellule T specifico per la gp100 fusa con il dominio immuno-effettore anti-CD3. Da sottolineare che il tebentafusp non è un trattamento per tutti i pazienti ma solo per coloro che esprimono l'HLA-A*0201. Pertanto, per questa categoria di pazienti, il tebentafusp rappresenta la prima opzione terapeutica. Tebentafusp è stato approvato da FDA, EMA ed AIFA. Per tutti gli altri pazienti che non hanno l'HLA-A*0201, il trattamento di prima linea raccomandato è con anti-PD-1 (nivolumab e pembrolizumab) e in seconda linea con ipilimumab. Anche in questo caso la chemioterapia (fotemustina, dacarbazina) può essere utilizzata in caso di fallimento dell'immunoterapia.

3.10 Mesoteliomi

Paolo Bironzo¹, Federica Grosso²

¹Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di Torino – paolo.bironzo@unito.it

²SSD Mesotelioma, ASO SS Antonio e Biagio, Alessandria – federica.grosso@ospedate.al.it

MESOTELIOMI	
Incidenza	Nel 2022, sono state stimate circa 2.400 nuove diagnosi (uomini = 1.700; donne = 700), pari a quasi l'1% e lo 0,3% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente. Le stime per il 2023 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2022, sono stimati 1.800 decessi per mesotelioma (uomini = 1.300; donne = 500). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	11% uomini e 14% donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	Le stime per il 2021 non sono disponibili
Prevalenza	Sono 5.500 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di mesotelioma (uomini = 4.400; donne = 1.100)

Il mesotelioma rappresenta la più frequente neoplasia maligna primitiva del mesotelio. Può originare dalla pleura, dal peritoneo, dal pericardio, o dalla tunica vaginale del testicolo. Il principale fattore di rischio per il mesotelioma, in particolare quello ad origine pleurica, è rappresentato dall'esposizione all'asbesto (90% dei casi), sia essa professionale, ambientale o familiare. Più rari sono i casi correlati ad esposizione a radiazioni ionizzanti, Thorotrast, o quelli eredo-familiari. Per la sua natura di malattia professionale, è attivo un sistema nazionale di sorveglianza con segnalazione obbligatoria. Tali dati confluiscono nel Registro Nazionale Mesoteliomi (ReNaM).

A causa della latenza tra esposizione ad asbesto e sviluppo della malattia, nonostante l'utilizzo di tale minerale sia bandito in Italia da oltre 30 anni, non si è ancora registrata una riduzione dell'incidenza di mesoteliomi nel nostro Paese. Il sintomo di

esordio più frequente è la dispnea. Il gold standard diagnostico è rappresentato dalle biopsie pleuriche effettuate per mezzo di toracosopia video-assistita (VATS). Solo in caso di controindicazione alla VATS può essere effettuata una biopsia percutanea, e in casi selezionati in cui la conferma diagnostica è più una esigenza medico-legale che clinica può basarsi su esame citologico su liquido pleurico effettuata da un patologo esperto. L'istologia più frequente è quella epitelioide (70-85% dei casi), mentre quelle sarcomatoide e bifasica (o non-epitelioidi), più aggressive, sono più rare. La classificazione OMS identifica oltre al mesotelioma diffuso anche il mesotelioma localizzato, neoplasia maligna che si presenta come massa singola senza evidenza clinica o istologica, di diffusione sulla sierosa. Nella classificazione del 2021 è inoltre stata introdotta l'entità mesotelioma in situ, definito come proliferazione pre-invasiva, a singolo strato, di cellule mesoteliali neoplastiche.

Il trattamento standard è rappresentato dalla chemioterapia con un derivato del platino in associazione a pemetrexed. Da settembre 2022, la combinazione di ipilimumab (inibitore di CTLA-4) e nivolumab (inibitore di PD-1) è diventata il trattamento standard per le istologie non-epitelioidi, sulla base dei dati di uno studio randomizzato di fase 3 che ne ha dimostrato la superiorità rispetto alla chemioterapia di I linea, specie in tali istologie. La chirurgia ha un ruolo quasi sempre palliativo (es. pleurodesi) seppure, in casi selezionati, essa possa avere intento curativo nell'ambito di programmi multimodali di trattamento che comprendano anche chemioterapia con o senza radioterapia in Centri con esperienza sulla patologia. Il trattamento di seconda linea può avvalersi di chemioterapia (gemcitabina o vinorelbina, rechallenge con schemi basati su pemetrexed). Uno studio di fase 2 ha dimostrato un incremento di sopravvivenza dall'aggiunta di ramucirumab (anticorpo monoclonale diretto contro il vascular endothelial growth factor receptor) a gemcitabina rispetto alla sola gemcitabina in seconda linea. Il comitato tecnico scientifico di AIFA ha espresso parere favorevole all'inserimento di ramucirumab in associazione a gemcitabina in 648, ma al momento della stesura di questo volume non è disponibile la delibera. È però in corso un programma di uso nominale per questa indicazione. Per quanto concerne l'immunoterapia in pazienti già trattati con chemioterapia, dopo il fallimento di uno studio di fase 3 randomizzato che confrontava il pembrolizumab (inibitore di PD-1) rispetto alla chemioterapia standard, uno studio randomizzato di fase 3 ha dimostrato un incremento di sopravvivenza globale e PFS con nivolumab rispetto a placebo in pazienti pretrattati (più del 50% almeno 2 linee). Attualmente l'immunoterapia non è prescrivibile in pazienti pretrattati.

A causa della rarità e della grave prognosi di questa patologia è importante che venga incoraggiata la partecipazione dei pazienti a studi clinici. Inoltre, la progressiva eliminazione dell'asbesto dagli ambienti pubblici e privati rappresenta condizione fondamentale per giungere ad una progressiva riduzione dell'incidenza della patologia.

3.11 Sarcomi dei tessuti molli

Alessandro Comandone¹, Antonella Bogleione²

¹SC Oncologia, ASL Città di Torino – alessandro.comandone@aslcittaditorino.it

²SC Oncologia, ASL Città di Torino – antonella.bogleione@aslcittaditorino.it

SARCOMI DEI TESSUTI MOLLI	
Incidenza	Nel 2020, sono state stimate circa 2.300 nuove diagnosi (uomini = 1.400; donne = 900). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Mortalità	Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	Dati 2020: 64% sia negli uomini che nelle donne. Le stime per il 2023 non sono disponibili
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	Stime non disponibili
Prevalenza	Sono 28.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di sarcoma (uomini = 17.000; donne = 11.800)

I sarcomi dei Tessuti Molli (STM) sono tumori rari con un'incidenza stimata di 5 casi/100.000 abitanti/anno, e rappresentano l'1% dei tumori dell'adulto. In Italia nel 2021 sono attesi circa 2.300 nuovi casi (1.400 tra gli uomini e poco più di 900 nelle donne). La sopravvivenza a 5 anni comprendente tutti gli stadi di malattia è del 55%. In Italia sono 28.800 le persone che vivono dopo aver manifestato un STM (17.000 uomini e 11.800 donne). Sono tumori distribuiti lungo tutto l'arco della vita, ma si riconoscono tre picchi principali: età infantile con istotipi pediatrici specifici, età giovane adulta (18-30 anni); età anziana (>65 anni).

Anche anatomicamente sono ubiquitari, ma maggiormente presenti nelle aree a maggiore componente di tessuti mesenchimali: arti e cingoli (18% arti superiori, 46% arti inferiori), retroperitoneo (13%) e visceri (15%), tronco superficiale (8%), distretto ORL (5%). Tra i sarcomi viscerali un capitolo a parte è rappresentato dai sarcomi uterini che rappresentano circa il 5% dei tumori uterini e l'1-3% dei tumori del tratto genitale femminile, suddivisi in leiomiomasarcoma, sarcoma dello stroma endometriale, sarcoma indifferenziato e adenosarcoma. Il carcinosarcoma dell'utero è stato riclassificato come forma differenziata di carcinoma endometriale e non è più considerato tra i tumori mesenchimali. I sottotipi istologici dei STM sono più di 80 (WHO 2020) identificati ancora oggi sulla base della presunta origine tessutale, ma l'integrazione tra diagnosi morfologica, immunoistochimica e molecolare riveste sempre maggiore importanza. Resta altrettanto fondamentale l'identificazione del grado di malignità della neoplasia (Grading) che permette di distinguere i sarcomi in basso, intermedio e alto grado. Purtroppo, la differenza in diagnosi tra differenti anatomopatologi può raggiungere il 20-30%. Questo sottolinea l'importanza di creare dei Centri di riferimento per la diagnosi e la revisione dei preparati istologici.

Pochi sono i fattori di rischio identificati nella patogenesi dei sarcomi: cause genetiche (sindrome di Li-Fraumeni, Neurofibromatosi, FAP), cause fisiche (radiazioni X), chimiche (diossina, cloruro di vinile, diserbanti), virali (HBV e HHV8 nel sarcoma di Kaposi). Assolutamente ancora insoluto è il rapporto tra trauma, infiammazione cronica e sarcomi.

I fattori prognostici sono: volume della neoplasia, sede anatomica, tipo istologico, grading, trattamento chirurgico adeguato, trattamento presso Centri con elevata expertise, recidiva della malattia, presenza di metastasi.

Diagnosi: ogni massa dei tessuti molli con diametro superiore a 5 cm nei tessuti superficiali e superiore a 3 cm nei tessuti profondi va sospettata come STM. Una massa in rapido accrescimento o un ematoma spontaneo in paziente che non assume anti-coagulanti vanno controllati con molta attenzione. Molto più complessa è la diagnosi per i sarcomi del retroperitoneo e dell'utero in cui la diagnosi è spesso tardiva. Per i sarcomi uterini non esiste un esame radiologico che permetta una diagnosi di certezza di una massa uterina.

Non esistono campagne di screening efficaci per i STM, per la rarità della patologia, per la mancanza di un esame specifico ed efficace su tutte le aree anatomiche, facilmente proponibile e accettabile dalla popolazione. Molta importanza ha invece la diagnosi precoce di masse dei tessuti molli per cui sono necessarie campagne di sensibilizzazione per la popolazione e i Medici di Medicina Generale.

I pazienti con STM vanno indirizzati a Centri di riferimento per un dimostrato migliore risultato nella diagnosi, nel controllo locale della malattia e come esito finale sulla sopravvivenza.

Il PDTA dei sarcomi dei tessuti molli comprende l'anamnesi, l'esame obiettivo e la visita clinica. L'esame radiologico di prima istanza è l'ecografia della massa dei tessuti molli che ne identifica le dimensioni, la vascolarizzazione e la presenza di una pseudocapsula. Nei STM degli arti e dei cingoli può essere utile la radiografia standard del segmento osseo adiacente per valutarne l'eventuale coinvolgimento. Il successivo approfondimento diagnostico comprende la RM della regione anatomica che include la massa; la biopsia (con ago tranciante o incisionale) e il conseguente esame istologico; in caso di diagnosi di sarcoma la TAC torace e addome completa la stadiazione per escludere metastasi. L'esame istologico si avvale dell'esame morfologico, dell'immunostochimica e della biologia molecolare. Gli esami molecolari aggiungono precisione alla diagnosi, ma non sostituiscono la diagnosi morfologica. In alcuni rari casi, ad esempio nei sarcomi NTRK positivi, permettono l'accesso alla terapia agnostica con inibitori di NTRK.

Ottenuta diagnosi di STM il caso va discusso in team multidisciplinare in Centri di riferimento.

Il team comprende radiologo, chirurgo, ortopedico, anatomopatologo, oncologo, radioterapista.

L'atto terapeutico fondamentale è l'exeresi chirurgica a margini ampi o radicali. Un intervento intralesionale va radicalizzato. Un intervento marginale dovrebbe essere radicalizzato a meno che non comporti interventi mutilanti o molto invalidanti.

Nelle forme ad alto grado è prevista la radioterapia adiuvante. La dose postoperatoria è di 55 Gy. La chemioterapia adiuvante è un'opzione che va considerata nei casi ad

alto grado, in persone in buone condizioni generali e offre un vantaggio del 5% sulla sopravvivenza globale e del 10% sulla sopravvivenza libera da malattia.

Terapia neoadiuvante: chemio e radioterapia possono essere offerte prima dell'intervento per permettere una chirurgia conservativa. Gli studi pubblicati confermano una migliore operabilità del STM dopo trattamento pre-operatorio. Al contrario non si registrano particolari benefici della chemioterapia sulla sopravvivenza globale (+ 5% come per la terapia adiuvante). Non vi sono dimostrazioni di efficacia della chemio-radioterapia neoadiuvante nei sarcomi del retroperitoneo e dell'utero. In queste forme vi sono altrettante poche evidenze di efficacia della chemioterapia adiuvante. Non va invece proposta la radioterapia nei sarcomi del retroperitoneo perché a scarsi benefici sulla prevenzione della recidiva si associano molti effetti collaterali sugli organi sani.

Follow up: non abbiamo dati certi sul beneficio del follow up postchirurgico, in genere si personalizza sulla base del grado di malignità del tumore con cadenze di follow up ogni 4-6 mesi nelle forme ad alto grado e ogni 6 - 12 mesi nei sarcomi di basso grado. Vanno sempre studiate l'area operata per la diagnosi di recidive locali e il torace per l'alta incidenza di metastasi polmonari.

Malattia metastatica: nel 50% dei casi la malattia si presenta in stadio IV in prima diagnosi o diventa metastatica dopo l'intervento chirurgico sulla neoplasia. Il polmone è la sede principale di ricaduta. Nei sarcomi uterini e retroperitoneali temibile è la recidiva locale o la diffusione nella cavità addominale.

Se operabili radicalmente le metastasi polmonari vanno rimosse chirurgicamente.

Parimenti, se vi è possibilità di radicalizzazione, le recidive di sarcoma sia negli arti o nei cingoli o nella cavità addominale vanno affrontate chirurgicamente.

In caso di malattia non operabile o extrapolmonare si interviene con la terapia medica.

La polichemioterapia permette un più alto numero di risposte obiettive, ma non migliora il tempo alla progressione che si attesta sui 4 mesi. I farmaci attivi sono antracicline, ifosfamide, dacarbazina, trabectedina, gemcitabina, eribulina e unico farmaco a target molecolare il pazopanib. Non vi sono evidenze di attività di farmaci ad azione immunologica come i check point inibitori. Parimenti inefficaci le dosi sovramassimali di farmaco con supporto di trapianto di cellule staminali. La terapia di supporto concomitante alla chemioterapia va sempre considerata per ridurre gli effetti collaterali della terapia e migliorare la qualità di vita. La sopravvivenza mediana con malattia metastatica è di circa 12 mesi.

Nell'ultimo decennio si è profilata la possibilità di una terapia basata sull'istotipo, partendo dall'evidenza che alcune forme di sarcoma sono più sensibili a farmaci diversi dalle antracicline.

Alcuni esempi sono: imatinib nel dermatofibrosarcoma protuberans, paclitaxel e gemcitabina negli angiosarcomi, docetaxel + gemcitabina nel leiomiomasarcoma uterino, dacarbazina nel tumore fibroso solitario e nel leiomiomasarcoma, ifosfamide + etoposide nel MPNST. Alcune forme istologiche si giovano di linee di terapie successive alla prima ma con risultati sempre limitati nel tempo.

Viste la complessità della diagnosi e le possibili differenti scelte terapeutiche, si auspica che i casi dei pazienti con STM siano discussi in un ambito pluridisciplinare, all'interno o in collaborazione con Centri di riferimento.

3.12 Mammella

Stefania Gori¹, Federica Miglietta², Alessandra Modena³

¹Oncologia Medica – IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR) – stefania.gori@sacrocuore.it

²Oncologia Medica 2 – IRCCS IOV Padova – federica.miglietta@unipd.it

³Oncologia Medica – IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar di Valpolicella (VR) – alessandra.modena@sacrocuore.it

MAMMELLA	
Incidenza	Nel 2023, sono state stimate circa 55.900 nuove diagnosi nelle donne
Mortalità	Nel 2022, sono stimati 15.500 decessi. Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	88%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	91%
Prevalenza	Sono 834.200 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della mammella

Il carcinoma della mammella è il tumore più frequentemente diagnosticato nelle donne in Italia. I principali fattori di rischio sono rappresentati da: età, fattori riproduttivi, fattori ormonali, fattori dietetici e metabolici, stile di vita, pregressa radioterapia a livello toracico, precedenti displasie o neoplasie mammarie, familiarità ed ereditarietà.

Malattia in stadio iniziale

Grazie allo screening e alla maggior consapevolezza delle donne, la maggior parte dei tumori maligni mammari è diagnosticata in fase iniziale quando il trattamento chirurgico può essere più spesso conservativo e la terapia adottata più efficace, permettendo di ottenere sopravvivenze a 5 anni molto elevate. Il trattamento loco-regionale standard delle forme iniziali è costituito dalla chirurgia conservativa associata a radioterapia o dalla mastectomia. Dopo la chirurgia, viene generalmente proposto un trattamento sistemico adiuvante (ormonoterapia, poli-chemioterapia, terapia a bersaglio molecolare), il cui ruolo è ampiamente consolidato in funzione della significativa riduzione del rischio di recidiva e di morte ad esso associata. Esso viene preso in considerazione valutando nella singola paziente il rischio di ripresa della malattia in base allo stadio, alle caratteristiche biologiche del tumore e valutando l'entità del beneficio prevedibile rispetto alle eventuali tossicità della terapia, alle preferenze della paziente, alla presenza di eventuali comorbidità e all'aspettativa di vita. Nelle pazienti con carcinoma mammario a recettori ormonali positivi/HER2-negativo sono oggi prescrivibili in regime di rimborsabilità da parte del SSN classificatori prognostici genomici (e.s. Oncotype Dx®, MammaPrint), i quali sono indicati in pazienti a rischio intermedio di recidiva, per le quali sia quindi necessaria un'ulteriore definizione della effettiva utilità dell'aggiunta della chemioterapia adiuvante al trattamento endocrino.

Inoltre, nelle pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale a recettori ormonali positivi/HER2-negativo, operato, ad alto rischio di recidiva (≥ 4 linfonodi ascellari positivi o 1-3 linfonodi ascellari positivi con ulteriori caratteristiche di alto rischio, quali dimensioni della neoplasia ≥ 5 cm e/o grado istologico 3), è oggi disponibile l'inibitore CDK 4/6 abemaciclib (per 2 anni), in associazione alla terapia endocrina adiuvante (da combinare a soppressione ovarica in caso di stato pre o peri-menopausale). Abemaciclib è rimborsato in Italia da parte del SSN.

Nelle pazienti con carcinoma mammario in fase iniziale HER2-positivo, operato, ad alto rischio di recidiva (linfonodi ascellari positivi o recettori ormonali negativi), è oggi disponibile, in associazione alla terapia adiuvante standard con chemioterapia associata a trastuzumab, l'anticorpo monoclonale anti-HER2 pertuzumab.

La terapia sistemica neoadiuvante trova invece indicazione, come trattamento iniziale e prima della chirurgia, nella strategia terapeutica delle forme localmente avanzate inoperabili e del carcinoma infiammatorio (per rendere il tumore operabile), nelle forme resecabili ma candidate a mastectomia (al fine di aumentare le possibilità di chirurgia conservativa) o nel carcinoma mammario operabile ad alto rischio di recidiva, anche in relazione alla possibilità di calibrare il trattamento post-operatorio sulla base della presenza di malattia residua dopo trattamento neoadiuvante. Infatti, in pazienti che non hanno raggiunto la risposta patologica completa dopo trattamento neoadiuvante, sono ad oggi disponibili diverse strategie terapeutiche post-operatorie (chemioterapia con capecitabina nella malattia triplo-negativa e l'anticorpo farmaco-coniugato trastuzumab emtansine - TDM1 nella malattia HER2-positiva). Inoltre, nelle pazienti con carcinoma mammario triplo-negativo localmente avanzato, infiammatorio o in stadio iniziale ad alto rischio di recidiva, è oggi disponibile l'inibitore del checkpoint immunitario PD1 pembrolizumab, in combinazione a chemioterapia neoadiuvante e successivamente proseguito come singolo agente nel setting adiuvante. Pembrolizumab è attualmente disponibile in Italia nell'ambito di un programma ad uso compassionevole. Si specifica che tale opzione terapeutica non è al momento rimborsata da parte del SSN. Infine, per le pazienti con mutazione germinale dei geni BRCA1/2 e carcinoma mammario HER2-negativo ad alto rischio di recidiva è ad oggi disponibile nel setting post-operatorio l'agente inibitore di PARP, olaparib. Olaparib è attualmente disponibile in Italia nell'ambito di un programma ad uso compassionevole.

Malattia metastatica

Nel 6-7% dei casi, il tumore alla mammella si presenta metastatico già alla diagnosi, tuttavia la maggior parte delle donne che oggi vive in Italia con carcinoma mammario metastatico (circa 37.000) ha presentato una ripresa di malattia dopo un trattamento per una forma iniziale di carcinoma mammario. Grazie ai progressi diagnostico-terapeutici, alla disponibilità di nuovi farmaci antitumorali, alle migliori terapie di supporto e alla migliore integrazione delle terapie sistemiche con le terapie locali, la sopravvivenza globale di queste pazienti con malattia metastatica è notevolmente aumentata.

La scelta del trattamento sistemico si basa sulla valutazione dei parametri biologici e delle caratteristiche del tumore, oltre che della situazione psico-fisica della donna e dei precedenti trattamenti ricevuti nel setting neoadiuvante/adiuvante.

Nella **malattia con recettori ormonali positivi (HR+) e HER2-negativo**, l'aggiunta degli inibitori delle cicline CD4/6 all'ormonoterapia ha dimostrato un raddoppio della PFS rispetto alla sola ormonoterapia sia in prima linea che nelle successive linee e in alcuni casi anche ad un vantaggio in termini di SG. Inoltre, in queste pazienti, se portatrici di variante patogenetica germline a livello dei geni BRCA1e/o BRCA2 e se pre-trattate (anche con CD4/6 inibitori) è oggi rimborsato in Italia dal SSN un farmaco orale inibitore di PARP, il talazoparib, che ha dimostrato di aumentare la PFS rispetto a chemioterapia.

Nei **tumori HER2-positivi**, il doppio blocco anti-HER2 (trastuzumab e pertuzumab) associato a docetaxel in prima linea ha riportato PFS e SG superiori (sia da un punto di vista statistico che clinico) rispetto a trastuzumab e docetaxel (PFS: 18,5 vs 12,4 mesi; SG: 56,5 vs 40,8 mesi). Inoltre, in Italia è approvato e rimborsato TDM1 in pazienti andate incontro a recidiva precoce (durante o entro 6 mesi dal termine del trattamento adiuvante con trastuzumab) oppure come seconda linea in pazienti in progressione dopo trattamento a base di chemioterapia+trastuzumab+pertuzumab. Ulteriori opzioni di terapia anti-HER2 sono rappresentate dall'anticorpo farmaco-coniugato anti-HER2 trastuzumab deruxtecan e dall'inibitore tirosin-chinasico tucatinib. In particolare, trastuzumab deruxtecan è attualmente disponibile in Italia in classe Cnn in monoterapia per pazienti con carcinoma mammario HER2+ metastatico o localmente avanzato non resecabile che non possano essere trattati con alcuna alternativa terapeutica autorizzata e che abbiano ricevuto uno o più precedenti regimi a base di terapia anti-HER2 per il setting metastatico. Tucatinib è rimborsato in Italia dal SSN in associazione a trastuzumab e capecitabina per il trattamento di pazienti con carcinoma mammario HER2+ metastatico o localmente avanzato non resecabile che abbiano ricevuto almeno 2 precedenti regimi di trattamento anti-HER2.

Nei tumori metastatici triplo-negativi, nei casi di malattia aggressiva (cioè con breve intervallo libero da malattia oppure in presenza di crisi viscerale) e nelle pazienti con tumore mammario ormonosensibile che non rispondano più alla terapia ormonale, la chemioterapia rimane il gold standard.

Più recentemente, nel fenotipo "triplo-negativo" l'immunoterapia (atezolizumab) aggiunta alla chemioterapia (nab-paclitaxel) in prima linea ha dimostrato di incrementare non solo la PFS (7,5 vs 5 mesi) ma anche la SG rispetto alla sola chemioterapia nelle pazienti con tumori PD-L1-positivi (SG: 25 vs 15 mesi) e tale trattamento è attualmente prescrivibile in regime di rimborsabilità da parte del SSN. Una ulteriore opzione terapeutica è rappresentata dall'anticorpo farmaco-coniugato anti-TROP2 sacituzumab govitecan, attualmente rimborsato in Italia dal SSN in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella triplo negativo metastatico o localmente avanzato non resecabile che abbiano ricevuto in precedenza almeno due terapie sistemiche, almeno una delle quali per la malattia avanzata.

Nelle pazienti con carcinoma mammario metastatico triplo-negativo portatrici di variante patogenetica germline a livello dei geni BRCA1e/o BRCA2 e pre-trattate, sono attualmente rimborsati da parte del SSN due agenti inibitori di PARP, olaparib e talazoparib, che hanno dimostrato di aumentare la PFS rispetto a chemioterapia.

3.13 Cervice uterina

Domenica Lorusso

Professore Associato di Ostetricia e Ginecologia Università Cattolica del Sacro Cuore, Unità operativa complessa di programmazione ricerca clinica Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Roma – domenica.lorusso@policlinicogemelli.it

CERVICE UTERINA	
Incidenza	Nel 2022, sono stimate circa 2.500 nuove diagnosi (1,3% di tutti i tumori incidenti nelle donne). Questa neoplasia è più frequente nella fascia giovanile (4% dei casi, quinta neoplasia più frequente). Stime non disponibili per il 2023
Mortalità	Nel 2022 sono state stimate 2.500 morti complessive per tutti i tumori dell'utero. Stime non disponibili per il 2023
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	68%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	75%
Prevalenza	Sono 51.100 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della cervice uterina

Il carcinoma della cervice uterina è, dopo il tumore della mammella, il secondo tumore per frequenza tra le donne. Il fattore eziologico è rappresentato dall'infezione persistente da Papilloma virus (HPV), a trasmissione sessuale, e i fattori di rischio riguardano fondamentalmente tutte le condizioni che favoriscono l'infezione quali il basso livello socioeconomico (con scarso accesso alla prevenzione), il numero di partner, la giovane età di inizio dell'attività sessuale e la parità. Per quanto riguarda l'istologia il tumore squamoso è il più diffuso (oltre i due terzi dei casi) mentre l'adenocarcinoma rappresenta il 10-15% delle diagnosi. La diagnosi precoce rappresenta l'arma più efficace nella prevenzione: la diffusione dei programmi di screening con il Pap-test a partire dagli anni '70 e dell'HPV test più recentemente ha rappresentato il principale fattore di riduzione dell'incidenza e mortalità per la neoplasia. La lunga fase preclinica della malattia e la possibilità di diagnosticare e asportare sotto guida colposcopica le lesioni precancerose (displasia severa H-SIL) costituiscono i punti di forza di questo programma di prevenzione secondaria. È importante però considerare che per questo tumore esiste una prevenzione primaria rappresentata dai vaccini anti HPV, offerti gratuitamente a uomini e donne dai 12 ai 26 anni, ma con dati di efficacia anche in donne fino a 45 anni di età e in chi ha già ricevuto trattamenti per lesioni pre-neoplastiche.

In generale, gli stadi precoci di malattia (tumori sotto i 4 cm confinati alla cervice) vengono trattati con la sola chirurgia mentre quelli localmente avanzati necessitano di un approccio integrato di radiochemioterapia concomitante esclusiva con l'utilizzo di regimi a base di platino, seguita da brachiterapia. In tumori microinvasivi (stadio IA1) o in tumori invasivi < 2 cm, in pazienti desiderose di conservare la fertilità e disposte a sottoporsi a stretti programmi di follow up, l'approccio conservativo con trachelectomia o conizzazione è perseguibile in Centri specializzati. L'accertamento dello stato

linfonodale con linfadenectomia pelvica ed eventualmente paraortica va effettuato a partire dallo stadio IA2 quando c'è coinvolgimento degli spazi linfovaskolari in poi. Diverse evidenze, prospettiche e retrospettive, suggeriscono che l'approccio laparoscopico si associ a un rischio significativamente più elevato di recidiva (sopravvivenza libera da progressione a 3 anni 91 vs 97%) e di morte (sopravvivenza a 3 anni 94 vs 99%) per cui ad oggi la laparotomia è la tecnica chirurgica di scelta nel trattamento del tumore della cervice. La chemioterapia neoadiuvante seguita da isterectomia radicale e linfadenectomia non può più considerarsi uno standard di cura nella malattia localmente avanzata dopo la pubblicazione di 2 studi randomizzati che hanno confrontato questa strategia alla radiochemio esclusiva senza evidenziarne un vantaggio né in PFS né in OS. L'aggiunta della chemioterapia sistemica alla radiochemioterapia concomitante non ha dimostrato di aumentare la sopravvivenza, pertanto non è da ritenersi standard di cura. L'eviscerazione chirurgica è il trattamento di scelta in caso di recidiva o persistenza di malattia pelvica centrale dopo la radiochemioterapia convenzionale. Nella malattia metastatica (stadio IVB) o nella recidiva non suscettibile di chirurgia eviscerativa, l'approccio terapeutico è di sola palliazione con chemioterapia sistemica con platino e taxani. L'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia con cisplatino-paclitaxel o paclitaxel-topotecan si traduce in un aumento di circa 3 mesi della PFS (5,9 vs 8,2 mesi; HR 0,67) e di 4 mesi della OS (13,3 vs 17 mesi; HR 0,71) rispetto alla sola chemioterapia. Lo studio Keynote 826 ha recentemente dimostrato che l'aggiunta dell'anti PDL1 pembrolizumab alla chemioterapia con platino-paclitaxel +/- bevacizumab si traduce in un aumento significativo della PFS (8,2 vs 10,4 mesi; HR 0,62) e dell'OS (16,5 vs 28,6 mesi; HR 0,6) nelle pazienti con CPS>1 ed è pertanto da ritenersi il nuovo standard di cura.

Al fallimento della terapia di prima linea a base di platino le risposte alla chemioterapia con qualsiasi farmaco si scelga sono inferiori al 10% e la mediana di OS circa 8 mesi. Lo studio Empower cervical-1 ha dimostrato che l'anti PD1 cemiplimab aumenta significativamente la OS da 8,5 vs 11,7 mesi (HR 0,62) nelle pazienti con carcinoma della cervice avanzato e metastatico che hanno fallito una precedente linea di terapia a base di platino e che siano immuno-naive, indipendentemente dall'espressione del PDL1, ed è pertanto da considerarsi il nuovo standard di cura in questo setting.

3.14 Utero (corpo)

Domenica Lorusso

Professore Associato di Ostetricia e Ginecologia Università Cattolica del Sacro Cuore, Unità operativa complessa di programmazione ricerca clinica Fondazione Policlinico Gemelli IRCCS, Roma – domenica.lorusso@policlinicogemelli.it

ENDOMETRIO	
Incidenza	Nel 2023, sono stati stimati 10.200 nuovi casi (Il 5,5% di tutti i tumori femminili; terza neoplasia più frequente nelle donne nella fascia di età 50-69 anni)
Mortalità	Nel 2022, sono stimati 2.500 decessi complessivi per i tumori dell'utero. Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	79%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	86%
Prevalenza	Sono 122.600 le donne che vivono in Italia dopo una diagnosi di tumore del corpo dell'utero

Il carcinoma endometriale è tra i più frequenti tumori femminili e l'unica tra le neoplasie ginecologiche con incidenza e mortalità in aumento. I principali fattori di rischio delle forme ormono-sensibili sono rappresentati da nulliparità, menopausa tardiva, obesità, diabete, ipertensione e terapia ormonale sostitutiva a base di estrogeni non adeguatamente controbalanciata dal progestinico. Le neoplasie estrogeno-indipendenti si associano invece a pregressa radioterapia pelvica o pregresso uso del tamoxifene. Il sintomo d'esordio della malattia è rappresentato dal sanguinamento uterino anomalo. La precocità del sintomo fa in modo che l'80% dei tumori endometriali sia diagnosticato quando la lesione è ancora confinata all'utero.

L'esame ecografico transvaginale consente lo studio della rima endometriale ma l'esame diagnostico d'elezione è rappresentato dall'isteroscopia con biopsia mirata. Il trattamento standard del tumore dell'endometrio è rappresentato dalla isterectomia semplice laparoscopica con annessiectomia bilaterale e la valutazione del linfonodo sentinella, che ha sostituito la linfoadenectomia. Rispetto alla presenza di alcuni fattori prognostici all'esame istologico i tumori dell'endometrio si dividono in classi di rischio che definiscono il trattamento adiuvante. Più recentemente la classificazione clinica è stata integrata dalla classificazione molecolare che identifica 4 classi: tumori POLE mutati (che rappresentano circa l'8% dei tumori dell'utero, a buona prognosi), tumori con instabilità dei microsatelliti (MSI o MMRd che rappresentano il 28% dei tumori uterini, a prognosi intermedia), tumori con caratteristiche molecolari aspecifiche (NSMP; rappresentano il 39% dei tumori dell'utero a prognosi intermedia) e tumori con mutazione di p53 e elevato copy number (p53 mut che rappresentano il 26% dei tumori uterini e hanno prognosi infausta). Le caratteristiche cliniche e molecolari definiscono le classi di rischio e il trattamento adiuvante.

Basso rischio: tumori G1-G2 che infiltrano il miometrio per <50% del suo spessore senza infiltrazione degli spazi linfo-vascolari (LVSI) (stadio IA G1-G2, no LVSI) o

tumori POLE mutati stadio I-II (senza residuo di malattia) e tumori NSMP o MMRd stadio IA G1-G2 senza LVSI. Queste pazienti non necessitano di terapia adiuvante post- chirurgica.

Rischio intermedio: tumori G1-G2 che infiltrano il miometrio per >50% del suo spessore senza evidenza di LVSI (IB G1-G2, no LVSI) o tumori con le stesse caratteristiche cliniche che siano MMRd o NSMP o tumori p53 mutati che non infiltrano il miometrio. Queste pazienti vengono trattate con brachiterapia adiuvante con lo scopo di ridurre l'incidenza di recidiva sulla cupola vaginale, ma anche la sola osservazione è riportata come una opzione possibile specie nelle pazienti <60 anni.

Rischio intermedio alto: tumori endometrioidi stadio I con LVSI indipendentemente dal grado di infiltrazione o di differenziazione, tumori scarsamente differenziati che infiltrano il miometrio per >50% del suo spessore (stadi FIGO IBG3), tumori stadio II o tumori con le stesse caratteristiche cliniche che siano MMRd o NMSP. In questi casi la conoscenza dello stadio linfonodale guida la scelta terapeutica. Nelle pazienti con linfonodi negativi la brachiterapia adiuvante è il trattamento di scelta, mentre nelle pazienti in cui lo stato linfonodale non è noto la radioterapia esterna deve essere effettuata. Le linee guida suggeriscono anche l'opzione chemioterapia, specie nelle pazienti con stato linfonodale non noto, G3 o con LVSI.

Alto rischio: tumori endometrioidi stadio III-IV senza residuo di malattia, tumori non endometrioidi stadio I-IV che infiltrano il miometrio o tumori con le stesse caratteristiche cliniche che siano MMRd o NSPM, tumori p53 mutati di qualsiasi stadio che infiltrano il miometrio. La terapia adiuvante si basa sulla combinazione di chemioterapia sistemica con carboplatino-paclitaxel per 4 cicli seguita da radioterapia o radiochemioterapia concomitante ma anche la sola chemioterapia per 6 cicli è una opzione ammessa.

Le pazienti ad alto rischio hanno un rischio fino al 40% di sviluppare una recidiva di malattia. Il trattamento standard di prima linea della malattia avanzata/metastatica è rappresentato dalla combinazione di carboplatino-paclitaxel. Dati recenti riportano che l'aggiunta della immunoterapia (pembrolizumab o dostarlimab) alla chemioterapia a base di platino si traduce in un aumento significativo della PFS in tutte le pazienti, con un vantaggio decisamente maggiore nelle pazienti MMRd. Nelle pazienti in progressione alla prima linea non esiste uno standard definito di seconda linea: i farmaci più attivi sono rappresentati da doxorubicina e dal paclitaxel settimanale con percentuali di risposte intorno al 15-20% e mediane di sopravvivenza libera da progressione di circa 4 mesi. L'ormonoterapia con progestinici o inibitori dell'aromatasi rappresenta il trattamento di scelta nelle pazienti con tumori di grado 1 ad andamento clinico lento. In Europa sono stati approvati due farmaci immunoterapici anti PD-1 nel trattamento del carcinoma dell'endometrio MSI-I che ha recidivato dopo terapia a base di platino, dostarlimab e pembrolizumab, il primo disponibile anche in Italia. La combinazione dell'inibitore orale delle tirosin chinasi lenvatinib e dell'anti PD-1 pembrolizumab ha recentemente dimostrato di aumentare la PFS, l'OS e il tasso di risposta rispetto alla chemioterapia con antracicline o taxolo settimanale nel trattamento di seconda linea dopo platino dei tumori dell'endometrio indipendentemente dalla instabilità microsatellitare. La combinazione ha già ricevuto l'approvazione EMA ed è disponibile in Italia con la legge 648.

3.15 Ovaio

Sabrina Chiara Cecere¹, Sandro Pignata²

¹Unità Operativa Complessa di oncologia clinica sperimentale uro-ginecologica. INT IRCCS Fondazione "G. Pascale" Napoli
s.cecere@istitutotumori.na.it

²Unità Operativa Complessa di oncologia clinica sperimentale uro-ginecologica. INT IRCCS Fondazione "G. Pascale" Napoli
s.pignata@istitutotumori.na.it

OVAIO	
Incidenza	Nel 2022, sono state stimate circa 6.000 nuove diagnosi. Le stime per il 2023 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2022, sono stimati 3.600 decessi. Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	43%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	55%
Prevalenza	Sono 49.800 le donne viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore dell'ovaio

Il tumore ovarico è ancora oggi uno dei “big killers” tra le neoplasie ginecologiche (30%) ed occupa il decimo posto tra tutti i tumori femminili (3%). L'elevata mortalità associata a questo tumore è attribuibile a molti fattori tra cui: una sintomatologia aspecifica e tardiva e l'assenza di strategie di screening validate che consentano di effettuare una diagnosi precoce, eccetto per le donne con alterazioni dei geni BReast CAncer gene 1 e 2 (BRCA1 e BRCA2). Circa il 75-80% delle pazienti presenta, infatti, al momento della diagnosi una malattia in fase avanzata (stadio FIGO III-IV); ben più raro (10%) è il riscontro di una neoplasia limitata alle ovaie (stadio FIGO I) o alla pelvi (FIGO II) il più delle volte scoperta occasionalmente durante controlli ginecologici routinari. Tra le condizioni di rischio maggiormente correlate allo sviluppo del cancro ovarico si annoverano fattori endocrini legati alla stimolazione ovarica (nulliparità, infertilità, prima gravidanza a >35 anni), fattori familiari (storia familiare di carcinoma ovarico o pregresso tumore colico, endometriale o mammario) e genetici legati alla presenza di alterazioni di alcuni geni associati ad un incremento del rischio oncologico, tra i quali BRCA 1 e BRCA2 per i tumori ovarici, mammari ed altre neoplasie.

I tumori germinali dell'ovaio costituiscono il 15-20% delle neoplasie ovariche, sono maligni solo nel 5% dei casi, e solitamente (40-60%) diagnosticati in età inferiore a 20 anni. Le forme epiteliali, al contrario, sono più frequenti (60% dei casi) e colpiscono donne sia in età riproduttiva che post-menopausale. Tra i tumori epiteliali dell'ovaio le forme sierose di alto grado ne rappresentano circa il 70% e sono associate nel 50% dei casi a deficit genetici che alterano i meccanismi di riparazione dei danni al DNA (HRR, Homologous Recombination Repair). Queste mutazioni predisponendo allo sviluppo di alcune neoplasie (tumori mammari, ovarici, pancreatici e prostatici negli

uomini), tuttavia, rendono i tumori dell'ovaio più responsivi ad alcuni chemioterapici e ad una classe di farmaci a bersaglio molecolare Poly ADP-ribose polymerase (PARP) inibitori (PARP-i). Tali condizioni hanno reso fondamentale e inderogabile l'effettuazione del test genetico (su sangue e/o sul campione tumorale) per la mutazione dei geni BRCA1 e BRCA2 a tutte le pazienti con tumore epiteliale non mucinoso e non borderline dell'ovaio al momento della diagnosi. Anche per le neoplasie per le quali non viene identificata un'alterazione di questi specifici geni, esiste nel 30% dei casi la possibilità che il tumore presenti comunque un deficit del riparo dei danni al DNA che fa capo ai meccanismi del HRR; in tal caso, il tumore si definirà Homologous Recombination deficient (HRd).

Nelle pazienti con tumore in stadio iniziale la chirurgia è curativa nel 70% delle diagnosi, ma in considerazione del rischio di recidiva del 25-30% in molti casi trova indicazione un trattamento chemioterapico adiuvante con il carboplatino come agente singolo o in combinazione con il paclitaxel. Nel carcinoma ovarico in fase avanzata (stadio FIGO III e IV) la chirurgia, quando radicale, rappresenta il trattamento di elezione. L'assenza di residuo tumorale post-chirurgico è considerata un fattore prognostico indipendente e strettamente correlato ad una sopravvivenza prolungata. Anche in caso di recidive successive alla diagnosi, uno studio recente su un numero significativo di pazienti ha dimostrato che l'asportazione completa di tutta la malattia visibile determina un prolungamento significativo (oltre 15 mesi) della sopravvivenza globale quando sussistono particolari condizioni legate a valutazioni specialistiche effettuate in Centri di riferimento per la gestione dei tumori ovarici. Tali condizioni sottolineano l'importanza per le pazienti di afferire a Centri oncologici ad elevata esperienza chirurgica nel trattamento di questa neoplasia non solo in termini di volume di casi, ma anche di skills chirurgici. Per le donne non candidabili a citoreduzione primaria (pazienti non operabili e/o non citoreducibili), una valida alternativa terapeutica è costituita dalla chemioterapia neoadiuvante. Il regime di trattamento standard è rappresentato dalla combinazione di carboplatino/paclitaxel per sei cicli complessivi, intervallati da un'eventuale chirurgia di intervallo. Negli ultimi 5 anni si sta assistendo ad una riduzione del tasso di mortalità da carcinoma ovarico. Il merito di questo fenomeno favorevole è verosimilmente attribuibile all'introduzione nella pratica clinica dei PARP-inibitori in prima linea che, in particolare per le pazienti affette da neoplasie con mutazioni dei geni BRCA1 e BRCA2, è stato associato ad un beneficio clinico significativo in sopravvivenza globale. Tuttavia, nonostante il miglior trattamento chirurgico e la chemioterapia, attualmente, circa il 70% delle pazienti con carcinoma ovarico in stadio avanzato va incontro a recidiva entro i primi due anni.

L'elevata eterogeneità biologica di questo tumore ha tuttavia ritardato di molti anni, rispetto alle altre neoplasie, l'introduzione di farmaci a bersaglio molecolare. Fino a meno di dieci anni fa la chemioterapia ha rappresentato l'unica opzione terapeutica per le pazienti affette da tumore ovarico. Oggi, negli stadi avanzati, sia nella prima linea di trattamento, che alla recidiva di malattia sono disponibili farmaci "targeted" utilizzati in associazione alla chemioterapia e/o come mantenimento: il bevacizumab (anticorpo monoclonale che interferisce con la neo-angiogenesi tumorale) e i PARP-i (olaparib e niraparib in I linea e in II linea con rucaparib). La terapia di mantenimento con gli inibitori di PARP, infatti, sembra essere particolarmente efficace nelle pazienti con un

particolare profilo molecolare (BRCA mutate, HRd) al punto da ritardare la recidiva di oltre 3 anni e di prolungare la sopravvivenza globale. Alla luce di questi importanti risultati, si sottolinea l'importanza dell'esecuzione del test BRCA al momento della diagnosi. Di recente, anche la combinazione di bevacizumab ed olaparib ha dimostrato di essere efficace nel prolungare la sopravvivenza libera da progressione di malattia, ottenendo l'approvazione come trattamento di mantenimento nelle pazienti responsive ad una chemioterapia di prima linea in particolari sottogruppi di donne con tumori caratterizzati da un deficit dei meccanismi di riparo del DNA legati al pathway della HRR. La presenza di tale condizione si associa ad una migliore prognosi per le pazienti ed è predittiva di risposta al trattamento con platino-derivati e PARP-inibitori. Tuttavia, la valutazione su tessuto tumorale dell'HRR, pur essendo necessaria ai fini della prescrivibilità del trattamento di combinazione (olaparib/bevacizumab) non è oggi effettuabile di routine per l'assenza di test diagnostici validati, ma solo attraverso l'utilizzo di test commerciali forniti dalle aziende di riferimento. Sono in corso studi atti a implementare e testare prospetticamente test diagnostici accademici a livello nazionale.

Uno dei principali unmet need nel tumore ovarico è costituito dal trattamento di pazienti che sviluppano resistenza ai platino-derivati, in particolare quando già trattate con PARP-i. Le nuove conoscenze relative alle caratteristiche biologiche e alle informazioni sempre crescenti su fattori prognostici e predittivi di questa neoplasia hanno stimolato lo sviluppo di numerosi trials clinici con combinazioni di farmaci a bersaglio molecolare volti a superare meccanismi di resistenza al platino. Tra i target più promettenti quello del recettore dei folati alfa; le combinazioni tra anti-angiogenici e PARP-inibitori o immune-checkpoint inhibitors. Alcuni di questi studi hanno dimostrato comprovata efficacia di alcune di queste combinazioni e saranno disponibili a breve nella pratica clinica.

3.16 Prostata

Giuseppe Tonini^{1,2}, Francesco Pantano^{1,2}, Michele Iuliani², Lucia Fratino³, Sonia Simonetti², Daniele Santini⁴

¹Oncologia Medica, Fondazione Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma

²Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università Campus Bio-Medico, Roma

³SOC Oncologia Medica e dei tumori immunorelati. Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano;

⁴Oncologia Medica A, Policlinico Umberto I, Università la Sapienza, Roma

Email: g.tonini@policlinicounicampus.it – f.pantano@policlinicocampus.it – m.iuliani@unicampus.it – lfratino@cro.it
s.simonetti@unicampus.it – daniele.santini@uniroma1.it

PROSTATA	
Incidenza	Nel 2023, sono state stimate circa 41.100 nuove diagnosi. Le neoplasie prostatiche sono le più frequenti nell'uomo (19,8% di tutti i tumori maschili)
Mortalità	Nel 2022, sono stimati 8.200 decessi per tumore della prostata. Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	91%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	94%
Prevalenza	Sono 564.000 gli uomini viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della prostata

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 attraverso uno screening precoce, come il dosaggio del PSA, l'esame digitoretale, l'ecografia prostatica e la biopsia sotto guida ecografica (si rimanda al capitolo 4.5 per l'approfondimento del problema della sovradiagnosi).

Nella fase iniziale il carcinoma della prostata è in genere asintomatico, ma con il progredire della malattia loco-regionale compaiono alcuni sintomi come la diminuzione della potenza del getto urinario, la pollachiuria, l'ematuria, la disuria e il 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.

Nei pazienti con tumore della prostata localizzato esistono diverse opzioni terapeutiche come la sorveglianza attiva, la chirurgia o la radioterapia.

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. L'ADT modifica gli effetti degli ormoni maschili sul tessuto prostatico e può essere effettuata mediante la castrazione chirurgica o la somministrazione di farmaci antiandrogeni.

Per i pazienti in progressione dopo deprivazione androgenica, le strategie terapeutiche

tiche attualmente disponibili comprendono l'ADT di seconda linea o la chemioterapia con docetaxel o con cabazitaxel, nei pazienti che sviluppano resistenza al docetaxel. Negli ultimi anni sono stati approvati, in seconda linea, due inibitori androgenici, abiraterone acetato e enzalutamide, nel trattamento del carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione (mCRPC) dopo un regime chemioterapico a base di docetaxel. Inoltre, i risultati di alcuni studi recenti hanno evidenziato l'efficacia di questi due farmaci ormonali anche in pazienti non metastatici o con tumore della prostata metastatico ormonosensibile (mHSPC). Più recentemente, apalutamide e darolutamide, due antiandrogeni di nuova generazione, hanno ottenuto l'approvazione AIFA per il trattamento del mHSPC e del CRPC non metastatico, ad alto rischio di sviluppo di metastasi, rispettivamente.

Inoltre, sulla base dei dati dello studio di fase III ARASENS, darolutamide ha ricevuto l'indicazione anche nei pazienti con mHSPC in associazione con docetaxel. Nello stesso setting di malattia un altro studio di fase III, PEACE-1, ha evidenziato un'efficacia di abiraterone nell'aumentare la sopravvivenza globale quando è somministrato in combinazione a docetaxel. Una novità importante dell'ultimo anno riguarda l'approvazione da parte della Commissione Europea di olaparib, un inibitore di PARP, in associazione ad abiraterone, per il trattamento di prima linea dei pazienti affetti da mCRPC non candidabili a chemioterapia. Inoltre, nel 2023, l'EMA ha approvato un nuovo farmaco a doppia azione che combina la terapia antiandrogena di abiraterone con l'inibitore PARP niraparib, per i pazienti con mCRPC che hanno mutazioni BRCA 1/2. Infine, un'altra novità clinicamente rilevante riguarda l'approvazione EMA di Lutetio (¹⁷⁷Lu) vipivotide tetraxetan, la prima terapia target con radioligando in pazienti affetti da mCRPC PSMA-positivo con poche ulteriori chance terapeutiche.

3.17 Testicolo

Giovanni Rosti¹, Paolo Pedrazzoli²

¹Oncologia Medica Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia – rosti.giovanni@gmail.com

²SC Oncologia Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia e Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia – p.pedrazzoli@smatteo.pv.it

TESTICOLO	
Incidenza	Nel 2022, sono state stimate 2.470 nuove diagnosi. Le stime per il 2023 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2022, sono stati stimati 134 decessi. Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	93%
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	96%
Prevalenza	Sono 63.400 gli uomini viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del testicolo

I tumori del testicolo sono per il 95% germinali (seminomi e non seminomi). Si tratta di malattie con elevatissima sensibilità alla chemioterapia e per il seminoma anche alla radioterapia. Ciò spiega i risultati nella cura di tali malattie con circa il 99% di guarigione nei primi stadi clinici (malattia solo al testicolo) e di poco meno nei secondi (estensione ai linfonodi addominali). Anche nelle forme avanzate (circa un quarto dei casi) i risultati in termini di guarigione raggiungono il 75-80%.

In particolare nei primi stadi clinici la scelta fra osservazione o trattamento attivo (chemioterapia con un ciclo di carboplatino AUC7 / radioterapia, quest'ultima poco impiegata attualmente, per seminomi o un ciclo di cisplatino, etoposide, bleomicina – PEB per non seminomi) dipende sia da fattori prognostici (seminoma: dimensioni con cut off a 4 centimetri e/o invasione vascolare o della rete testis; non seminoma: invasione vascolare e secondo alcuni autori predominanza di carcinoma embrionario) che da una scelta condivisa con il paziente. Se è vero, infatti, che un trattamento attivo riduce il rischio di ricadute a un 3-4%, in caso di recidiva la guarigione è un evento facilmente ottenibile, sebbene con terapia più impegnativa.

Nei secondi stadi seminoma in caso di stadio IIA (malattia linfonodale al massimo <2 cm) la radioterapia è la opzione più suggerita, mentre per gli stadi IIB (da 2 a 5 cm) lo schema PEB è considerato standard. Recentemente è stata proposta la chirurgia retroperitoneale per seminomi in Stadio II con volume linfonodale fino a 3 cm e numero di linfonodi visibili fino a 2, non ancora contemplato in Linee Guida.

Per la malattia avanzata lo schema insuperato è costituito dal PEB “classico” su cinque giorni in tre o quattro cicli in base alla categoria prognostica (good, intermediate e poor). In caso di residuo di malattia post trattamento nei non seminomi va perseguita una chirurgia in Centri ad alto volume; il motivo della necessità di un intervento sta nella possibilità che il residuo contenga elementi vitali o teratoma anche con trasformazione maligna. Il teratoma, infatti, non risponde a chemio o radioterapia e si può manifestare la progressione nel quadro della “teratoma growing syndrome”.

Nei pazienti che presentano progressione dopo prima linea è possibile la guarigione anche nel 25-40% dei casi con schemi sempre contenenti il cisplatino (con paclitaxel, ifosfamide o meno frequentemente la vinblastina). La chemioterapia ad alte dosi con trapianto di cellule progenitrici emopoietiche in studi corposi e retrospettivi ha dimostrato la possibilità di incrementare il tasso di guarigione fino ad oltre il 60% in seconda linea e fino al 40% in terza linea o successive. Tale procedura va effettuata in Centri con esperienza specifica.

Fondamentale nei tumori germinali del testicolo è l'aiuto dei marcatori tumorali (beta HCG, alfafetoproteina, LDH) nella stadiazione, nel monitoraggio della terapia e nel follow-up.

Nuovi fattori prognostici individuati negativi per non seminoma avanzato sono: età (incrementi di 10 anni), valore 2,5 volte la norma per LDH e metastasi polmonari. La guarigione nei pazienti poor risk è salita a quasi il 70% negli ultimi 25 anni.

Del tutto recentemente i miRNA (piccole molecole endogene di RNA non codificante) hanno dimostrato di essere altamente sensibili e specifici nell'individuare piccoli residui di malattia attiva, mentre nei teratomi non vengono espressi. Si prevede un loro impiego nei prossimi anni soprattutto in pazienti che non esprimano i marcatori classici e per anticipare la ricaduta clinica di circa tre mesi.

Uno dei campi di interesse su cui ci si sta focalizzando è quello del follow-up che si sta sempre più demedicalizzando: le recidive nei primi stadi avvengono in genere entro i primi 2-3 anni mentre la cosiddetta “conditional survival” (probabilità di sopravvivenza a t anni) permette di definire un paziente con malattia avanzata guarito anche dopo che sono trascorsi 2 anni; le ricadute tardive sono poche anche se di difficile trattamento per la scarsa chemio-sensibilità. Fondamentale è la crio-preservazione dello sperma in caso di chemioterapia. Il follow-up del guarito prevede valutazioni andrologiche, neurologiche, cardiologiche miranti a valutare danni anche tardivi da trattamento chemioterapico il tutto in un definito percorso multidisciplinare.

3.18 Rene

Elena Verzoni

S.S.D. Oncologia Genitourinaria, Fondazione IRCCS, Istituto Nazionale dei Tumori, Milano
elena.verzoni@istitutotumori.mi.it

RENE	
Incidenza	Nel 2023, sono state stimate circa 12.700 nuove diagnosi (uomini = 7.900; donne = 4.800)
Mortalità	Nel 2022, sono stati stimati 4.600 decessi (2.900 negli uomini e 1.700 nelle donne). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	71% negli uomini e 71% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	83% negli uomini e 85% nelle donne
Prevalenza	Sono 144.400 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del rene (uomini = 97.200; donne = 47.200)

La diagnosi di carcinoma renale è sempre più spesso di tipo “incidentale” nel corso di un esame ecografico effettuato per altre cause. Nella gran parte dei casi, inoltre, nelle fasi iniziali della malattia il quadro clinico è del tutto muto, anche per via della crescita prevalentemente periferica del tumore stesso. Nel 55% dei casi la malattia alla diagnosi è confinata al rene con la possibilità di asportazione chirurgica e guarigione in circa il 50% dei pazienti. Nel 25-30% circa dei casi si presenta invece in fase avanzata e/o metastatica.

Alcuni fattori di rischio riconosciuti per questa neoplasia sono: il fumo di sigaretta, l'ipertensione, la policistosi renale e l'obesità. Esistono poi delle rare forme ereditarie sindromiche di cui quella a frequenza maggiormente rappresentata è la sindrome di Von Hippel Lindau nella quale il rischio di sviluppare un tumore a cellule chiare aumenta con l'età fino a raggiungere il 70% a 60 anni. Non sono ad oggi validati markers tumorali specifici prognostici e/o predittivi di risposta. Lo stadio, il grading e l'istotipo restano i fattori prognostici più importanti insieme allo score prognostico IMDC per i pazienti affetti da malattia metastatica.

La classificazione anatomopatologica del tumore renale è stata di recente aggiornata con una nuova versione WHO/ISUP 2022 che ha confermato quale istotipo prevalente il carcinoma a cellule chiare (75-80%) e si è arricchita di forme emergenti e nuove entità definite per la prima volta con diagnosi di biologia molecolare.

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 USA e in Italia, rappresentando uno dei maggiori risultati ottenuti, in gran parte legato alle terapie target e immunoterapiche per la fase avanzata, utilizzate negli ultimi 15 anni. Nei pazienti operati con chirurgia radicale ma che per caratteristiche istologiche hanno un rischio elevato di recidiva nel 2022 EMA ha approvato pembrolizumab come terapia adiuvante per un anno, in considerazione della positività dello studio Keynote 564; siamo in attesa della rimborsabilità AIFA di tale indicazione. Nel paziente con malattia metastatica l'indicazione alla nefrectomia citoreduttiva andrebbe invece valutata caso per caso in termini di opportunità e timing nell'ambito di discussione multidisciplinare. Il trattamento della malattia metastatica si è molto modificato negli ultimi 5 anni soprattutto grazie all'avvento delle terapie di combinazione. La scelta del miglior trattamento è tuttavia oggi basata esclusivamente su criteri clinici, in particolare sullo score IMDC che stratifica i pazienti dal punto di vista prognostico in tre gruppi: a rischio sfavorevole, intermedio e favorevole (con sopravvivenze a 2 anni rispettivamente del 75%, 53% e 7%). Le opzioni terapeutiche per i pazienti nelle classi di rischio intermedio e sfavorevole vedono quale prima scelta le terapie di combinazioni la cui disponibilità in Italia è per le seguenti opzioni: ipilimumab + nivolumab, axitinib + pembrolizumab, cabozantinib + nivolumab. Si attende la rimborsabilità di lenvatinib + pembrolizumab.

L'opzione di tali combinazioni (eccetto che per quella IO-IO) è disponibile anche per i pazienti a buona prognosi, in cui, in casi selezionati, possono considerarsi anche la monoterapia con TKI o la sorveglianza attiva.

Per la seconda linea e successive, le opzioni terapeutiche attualmente disponibili, in relazione alle categorie di rischio e al farmaco utilizzato in prima linea, sono rappresentate da: nivolumab, cabozantinib, axitinib, sunitinib, everolimus e sorafenib.

Per quanto riguarda il trattamento delle istologie non a cellule chiare gli ultimi dati di letteratura suggerirebbero come efficaci le strategie utilizzate per i pazienti affetti da istologia classica a cellule chiare; sempre utile tuttavia valutare per questi pazienti la possibile inclusione in trials clinici dedicati.

3.19 Vescica

Sergio Bracarda

S.C. Oncologia Medica e Traslazionale, Dipartimento di Oncologia, Azienda Ospedaliera Santa Maria, Terni
s.bracarda@aosp terni.it

VESCICA	
Incidenza	Nel 2023, sono state stimate circa 29.700 nuove diagnosi (uomini = 23.700; donne = 6.000; 11,4% e 3,2% di tutti i tumori incidenti, rispettivamente)
Mortalità	Nel 2022, sono stimati 8.300 decessi (uomini = 6.400; donne = 1.900). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	80% uomini e 78% donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	86% negli uomini e 87% nelle donne
Prevalenza	Sono 313.600 i soggetti viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della vescica (uomini = 255.000; donne = 58.600)

Più del 90% dei tumori della vescica, da distinguere in forme superficiali (due terzi circa dei casi: CIS, Ta, T1) e forme infiltranti la tonaca muscolare ($\geq T2$), è costituito da carcinomi uroteliali, aventi come causa principale, come nel caso del tumore del polmone, il fumo di sigaretta. Il carcinoma uroteliale non è ad oggi considerato tra le forme a trasmissione familiare, anche se sono state documentate alcune alterazioni dei geni BRCA, un rischio aumentato è stato tuttavia documentato, specie per le forme dell'alta via escretrice (pelvi renale e uretere), in famiglie con carcinoma coloretale ereditario non poliposico (sindrome di Lynch).

Il trattamento e la prognosi delle neoplasie della vescica differiscono in modo sostanziale a seconda che si tratti di forme superficiali, muscolo-infiltranti o metastatiche. Nel primo caso la malattia va sottoposta a resezione endoscopica vescicale transuretrale (TUR-BT) sia a scopo diagnostico-stadiativo che terapeutico (aggiungendo, nel caso di conferma istologica di forma superficiale, CIS, Ta, T1, alla resezione endoscopica dei trattamenti chemioterapici o immunoterapici (BCG) endovesicali post-operatori) allo scopo di ridurre i tassi di recidiva (frequenti) o progressione della malattia a tumore muscolo-infiltrante.

Il trattamento di scelta della malattia muscolo-infiltrante è invece rappresentato dalla cistectomia radicale, associata quando possibile a chemioterapia preoperatoria con schemi a base di cisplatino (cisplatino e gemcitabina, dose dense (dd) M-VAC), con dimostrato vantaggio in sopravvivenza, e a ricostruzione vescicale ortotopica con ansa intestinale; in alternativa è possibile valutare trattamenti chemioterapici adiuvanti. Ci sono inoltre anche dati iniziali a favore di possibili trattamenti neoadiuvanti ed adiuvanti (pre e post-chirurgia) con farmaci immunoterapici. In una minoranza di casi

ben selezionati è possibile proporre strategie di preservazione della vescica (“bladder sparing”) caratterizzate da trattamenti integrati e sequenziali di chirurgia endoscopica massimale e chemio-radioterapia (cosiddetti approcci trimodali).

Nel caso di una malattia vescicale localmente avanzata non operabile o metastatica (alla diagnosi o recidivata dopo trattamento potenzialmente radicale per malattia localizzata) il trattamento di scelta in prima linea in Italia è ancor oggi rappresentato da una polichemioterapia con schemi comprendenti platino (cisplatino o carboplatino con potenziale maggior efficacia del cisplatino), associati a gemcitabina o, in alternativa, M-VAC, seguita, nei pazienti che abbiano ottenuto un controllo di malattia (remissione completa, parziale o stazionarietà) dopo almeno 4 cicli di chemioterapia da una immunoterapia di mantenimento con avelumab, con significativi vantaggi in sopravvivenza, mantenuti anche ad un follow up più esteso. Da ricordare, nei casi non candidabili a terapie a base di platino un “warning” delle Agenzie regolatorie internazionali che ha limitato l’uso di Checkpoint Inhibitors (CPI) in monoterapia in prima linea ai soli casi unfit per cisplatino e con elevata espressione di PD-L1, indicazione peraltro al momento non rimborsata in Italia.

L’ulteriore uso di CPI per la patologia vescicale in Italia, è al momento limitato alla sola seconda linea di trattamento, sulla base di uno studio di fase III che ha dimostrato un significativo aumento di sopravvivenza con pembrolizumab rispetto a vari farmaci chemioterapici (vinflunina, taxani) a scelta dello sperimentatore.

Da ricordare anche il recente arrivo sullo scenario terapeutico di farmaci cosiddetti immunoconiugati (ADC, Antibody Dependant ImmunoConjugates) che veicolano molecole tossiche sulle cellule tumorali esprimenti bersagli molecolari come Nectina-4, Trop-2 o HER2 (bersagli rispettivamente per enfortumab vedotine, sacituzumab govitecan e trastuzumab deruxtecán) con elevate probabilità di controllo di malattia e accettabile safety.

A queste molecole si associa anche il recente rilascio di dati sull’efficacia dell’inibitore di FGF-R (Fibroblast Growth Factor Receptor) erdafinitib, con target espresso nel 10-20% dei casi, di alcuni inibitori di PARP, della combinazione enfortumab più pembrolizumab nei pazienti non eleggibili a cisplatino e della combinazione di chemioterapia e nivolumab nei pazienti eleggibili per cisplatino.

Sono inoltre allo studio anche nuove combinazioni di farmaci (CPI associati a chemioterapici tradizionali o ad agenti a bersaglio molecolare) in vari setting di malattia (fase pre-operatoria, fase avanzata), allo scopo di verificarne efficacia e tollerabilità, problema quest’ultimo di estrema importanza sia per il tipo di farmaci impiegati, a volte caratterizzati da tossicità peculiari, che per la tipologia di pazienti trattati, spesso anziani, in trattamento con vari farmaci e affetti da numerose altre patologie (comorbidità).

3.20 Sistema nervoso centrale

Giuseppe Lombardi¹, Marta Padovan²

¹Dipartimento di Oncologia, Oncologia 1, Istituto Oncologico Veneto-IRCCS, Padova – giuseppe.lombardi@iov.veneto.it

²Dipartimento di Oncologia, Oncologia 1, Istituto Oncologico Veneto-IRCCS, Padova – marta.padovan@iov.veneto.it

SISTEMA NERVOSO CENTRALE	
Incidenza	Nel 2022, sono state stimate circa 6.300 nuove diagnosi (uomini = 3.600; donne = 2.700). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2022, sono stimati 4.800 decessi (uomini = 2.800; donne = 2.000). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	24% negli uomini e 27% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	Stime non disponibili
Prevalenza	Sono 52.800 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del sistema nervoso centrale (uomini = 23.500; donne = 29.300)

I tumori del sistema nervoso centrale (SNC) sono costituiti da un gruppo di entità eterogeneo per morfologia, sede di insorgenza, aspetti biologici, clinici e prognostici. 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. 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.

A differenza di alcuni Paesi industrializzati quali gli USA e l'Inghilterra dove si assiste ad un costante incremento, l'incidenza negli ultimi anni dei tumori del SNC in Italia appare pressappoco stabile; i tumori maligni sono più frequenti negli uomini rispetto alle donne.

Non esiste la possibilità di una “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, alcuni recenti studi epidemiologici hanno escluso il ruolo dei telefoni cellulari ma 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.

Il tumore maligno del SNC più frequente nell'adulto è il glioblastoma, con un tasso di incidenza stimato intorno a 3-4 casi su 100 mila abitanti per anno. L'età di insor-

genza media del glioblastoma è intorno ai 65 anni con una incidenza a questa età di circa 10-12 casi per 100 mila abitanti all'anno. La sopravvivenza mediana è di circa 15 mesi con un tasso di sopravvivenza inferiore al 5% a 5 anni dalla diagnosi. La terapia standard consiste nella resezione chirurgica seguita da radioterapia e chemioterapia con temozolomide (protocollo Stupp). Uno studio di fase 3 ha evidenziato come promettente anche l'associazione di un device che emette campi elettrici (TTFields) con la terapia standard (Stupp et al, *Jama Oncology* 2017). Al momento della recidiva, non esiste un trattamento standardizzato ed è consigliabile inserire il paziente in trials clinici sperimentali. Tuttavia, un recente studio italiano di fase 2, multicentrico, randomizzato (studio REGOMA, Lombardi G. et al, *Lancet Oncology* 2019) ha dimostrato una maggiore efficacia del farmaco regorafenib versus il trattamento con nitrosourea in pazienti con recidiva di glioblastoma. Per questa popolazione, l'AIFA ne ha recentemente approvato il suo utilizzo (L. 648/96) ed è stato, inoltre, inserito nelle linee guida NCCN 2021. Sulla base dei promettenti risultati di questo studio è in corso un nuovo trial clinico chiamato REGOMA-2 con lo scopo di studiare la fattibilità e l'efficacia del regorafenib in associazione al trattamento standard in prima linea dopo la chirurgia nei nuovi casi di glioblastoma e senza aspettare l'insorgenza della recidiva.

Primi risultati positivi per la "targeted therapy" (terapia a bersaglio molecolare) nei tumori cerebrali: nel trattamento dei gliomi di basso grado (astrocitoma o oligodendroglioma di grado 2) IDH mutati senza caratteristiche di aggressività, l'utilizzo di vorasidenib (anti-IDH1/2) può prolungare il tempo alla recidiva rispetto ad un atteggiamento di wait-and-see (Mellinghoff et al, *NEJM* 2023). Anche gli inibitori di BRAF e NTRK hanno dimostrato risultati promettenti nei tumori cerebrali caratterizzati dalla presenza della specifica mutazione. Studi ongoing stanno valutando l'attività di altri trattamenti target (es. anti-MET, anti-FGFR, anti-BET) nei tumori cerebrali.

Per la rarità della patologia tumorale e delle specifiche mutazioni genetiche è fondamentale, quando possibile, la presa in carico e l'inserimento dei pazienti in protocolli sperimentali presso Centri neuro-oncologici di riferimento.

3.21 Tiroide

Laura D. Locati^{1,2}, Erica Quaquarini², Carla Gambale³, Rossella Elisei³

¹Dipartimento di Medicina Interna e Terapia Medica, Università di Pavia

²Istituti Clinici Scientifici Maugeri IRCCS, Pavia, Oncologia Medica

³Endocrinologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

lauradeborah.locati@unipv.it; erica.quaquarini@icsmaugeri.it; gambalecarla@yahoo.com; rossella.elisei@med.unipi.it

TIROIDE	
Incidenza	Nel 2023, sono state stimate circa 12.200 nuove diagnosi (uomini = 3.500; donne = 8.700)
Mortalità	Nel 2022, sono stimati 550 decessi (uomini = 200; donne = 350). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	92% uomini e 96% donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	97% negli uomini e 99% nelle donne
Prevalenza	Sono 212.900 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore della tiroide (uomini = 46.000; donne = 166.900)

I trend epidemiologici confermano che la sovra-diagnosi è la principale causa dell'incremento di incidenza del carcinoma differenziato della tiroide (DTC), sia papillare (PTC) che follicolare (FTC), in particolare delle forme indolenti < 1cm. Infatti, l'incidenza in entrambi i sessi risulta 5 volte maggiore nei Paesi ad alto e molto alto Human Development Index (HDI) rispetto ai Paesi a medio e basso HDI, a fronte di una mortalità sovrapponibile. Non si sono osservate, invece, variazioni di incidenza degli altri istotipi come il carcinoma midollare (MTC) e il carcinoma anaplastico della tiroide (ATC). La disponibilità di farmaci a bersaglio molecolare e di test molecolari per la ricerca di mutazioni target ha permesso di modificare la gestione e la prognosi delle forme più avanzate. Nel PTC la mutazione BRAFV600E è presente nel 50% dei casi seguita dai riarrangiamenti di RET (<20%) e di NTRK (~ 5%). I riarrangiamenti, spesso indotti dall'esposizione a radiazioni ionizzanti, sono più comuni nella popolazione pediatrica e si associano ad un fenotipo più aggressivo. La mutazione BRAFV600E si osserva anche nel 45% dei casi di ATC. Le mutazioni puntiformi di RET, si riscontrano invece nel MTC e precisamente nel 98% delle forme ereditarie e 50% delle forme sporadiche, a livello germinale e somatico rispettivamente. Le tempistiche per l'esecuzione dei test molecolari sono argomento di dibattito: mentre per il DTC e MTC si considera adeguato il momento della diagnosi di malattia radio-iodio resistente e/o in progressione, per l'ATC dovrebbe essere eseguita al momento della diagnosi stessa. Per i pazienti con DTC radio-iodio resistente, lenvatinib (24 mg), potente inibitore tirosin-chinasi (TKI) del vascular-endothelial-growth-factor-receptor (VEGFR), è la prima linea di terapia. Questo farmaco ha dimostrato un vantaggio significativo della durata dell'intervallo libero da progressione di malattia (PFS) rispetto al placebo in uno stu-

dio randomizzato di fase III con una mediana di 18,3 mesi verso 3,6 mesi. In seconda linea sono disponibili più opzioni di cura: cabozantinib (60 mg) per i pazienti negativi per mutazioni target e selpercatinib (160 mg BID) nei casi con riarrangiamento di RET. Entrectinib (600 mg) e larotrectinib (100 mg BID) possono invece essere utilizzati in prima linea in caso di riarrangiamenti di NTRK. La combinazione dabrafenib (150 mg BID), inibitore di BRAF, e trametinib (2 mg), inibitore di MEK, è risultata efficace nell'ATC con mutazione di BRAFV600E (56% di risposte oggettive, PFS di 6,7 mesi, sopravvivenza media 14,5 mesi). Per le forme avanzante di MTC sono approvati 2 TKI multitarget in prima linea: vandetanib (300 mg) per i pazienti con mutazione somatica di RET e cabozantinib (140 mg); come seconda linea, solo nei casi con mutazioni di RET, è possibile il ricorso a selpercatinib (160 mg BID) che è un inibitore altamente selettivo di RET.

3.22 Linfomi Hodgkin

Stefano Luminari¹

¹Università di Modena e Reggio Emilia - Ematologia, AUSL IRCCS di Reggio Emilia – sluminari@unimore.it

LINFOMI HODGKIN	
Incidenza	Nel 2022, sono state stimate circa 2.170 nuove diagnosi (uomini = 1.220; donne = 970). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Mortalità	Nel 2022, sono stimati 420 decessi (uomini = 250; donne = 170). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	85% negli uomini e 87% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	91% negli uomini e 92% nelle donne
Prevalenza	Sono 67.000 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di linfoma di Hodgkin (uomini = 38.000; donne = 29.000)

I linfomi di Hodgkin (LH) sono tumori del sistema immunitario caratterizzati da un primo picco di incidenza attorno ai 30 anni e da un secondo picco attorno ai 70 anni e sono la neoplasia più frequente nella fascia di età compresa tra i 20 e i 30 anni. Complessivamente il tasso di incidenza nei Paesi industrializzati, tra cui l'Italia, si attesta a 3-4 casi per 100.000 abitanti per anno con un lieve eccesso di casi nei soggetti di sesso maschile. La malattia si presenta generalmente con l'ingrossamento dei linfonodi del collo e del torace ma in circa la metà dei casi lo stadio è avanzato con il possibile coinvolgimento di organi extranodali come il polmone, la milza e lo scheletro. Tra i fattori di rischio per il LH, l'infezione da EBV rappresenta quello supportato dalle maggiori evidenze e si stima avere un ruolo nella genesi di un terzo circa dei casi. Anche per il LH così come per gli altri linfomi non esistono programmi di prevenzione primaria e secondaria.

La terapia del LH si basa sulla somministrazione di schemi polichemioterapici, generalmente ABVD, associati in alcuni casi a trattamento radioterapico utilizzati in combinazione con la chemioterapia negli stadi localizzati o come terapia di consolidamento nei casi con risposta incompleta dopo chemioterapia. Per i pazienti che presentano malattia resistente o recidiva alla terapia di prima linea è previsto, se fattibile, l'utilizzo di terapie ad alte dosi con supporto di cellule staminali autologhe (autotrapianto di midollo). Grazie all'efficacia dei trattamenti disponibili, il LH rappresenta uno dei maggiori successi dell'oncologia moderna come documentato dall'ottima sopravvivenza a 5 anni pari a circa il 90%. L'elevata curabilità del LH si riflette nell'elevata prevalenza pari a oltre 70.000 soggetti viventi con pregressa diagnosi di LH, dato destinato ad aumentare in maniera costante nel tempo. Per la maggior parte dei pazienti con linfoma di Hodgkin che guariscono con una prima linea di terapia convenzionale il principale obiettivo è oggi quello di personalizzare con precisione la cura per evitare effetti tardivi e limitare ulteriormente l'impatto della diagnosi di linfoma sull'attesa di vita e sulla qualità di vita del paziente.

Ulteriori miglioramenti del trattamento del LH sono ancora possibili e riguardano l'incremento dell'efficacia delle terapie dei soggetti anziani per i quali la sopravvivenza a 5 anni si attesta attorno al 50% e la personalizzazione delle terapie dei pazienti più giovani per i quali è ancora necessario lavorare per ridurre la morbilità e la mortalità indotta dai trattamenti antitumorali. La ricerca clinica è molto attiva in questo campo e si basa sull'utilizzo di tecniche diagnostiche avanzate come la FDG-PET per modulare l'intensità dei trattamenti, e sull'utilizzo di nuovi farmaci, tra cui spiccano gli anticorpi monoclonali (anti-CD30) e l'uso dell'immunoterapia con checkpoint inibitori (anti-PD1). Sono stati recentemente presentati a convegni internazionali i risultati di studi randomizzati che prevedevano l'utilizzo dei nuovi farmaci in combinazione con la chemioterapia nei pazienti con LH di nuova diagnosi. Tra questi studi la combinazione di un checkpoint inibitore con la chemioterapia AVD ha mostrato un significativo miglioramento del rischio di progressione nei pazienti con malattia in stadio avanzato. Questi dati insieme ai numerosi studi in corso dimostrano come la ricerca clinica si stia indirizzando verso una riduzione progressiva del ruolo della chemioterapia per i LH e un crescente ruolo dei trattamenti immunoterapici. Una particolare attenzione andrà dedicata alla valutazione a lungo termine non solo dei profili di efficacia ma anche e soprattutto degli aspetti di sicurezza e di tossicità per cui disponiamo ancora di dati ampiamente incompleti.

3.23 Linfomi non Hodgkin

Stefano Luminari¹, Domenico Penna²

¹Università di Modena e Reggio Emilia - Ematologia, AUSL IRCCS di Reggio Emilia – sluminari@unimore.it

²Ematologia, AUSL IRCCS di Reggio Emilia – domenico.penna@ausl.re.it

LINFOMI NON-HODGKIN	
Incidenza	Nel 2023, sono state stimate circa 14.400 nuove diagnosi (uomini = 8.100; donne = 6.300)
Mortalità	Nel 2022, sono stimati 5.800 decessi (uomini = 3.300; donne = 2.500). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	67% negli uomini e 70% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	83% negli uomini e 85% nelle donne
Prevalenza	Sono 156.400 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di linfoma non-Hodgkin (uomini = 82.800; donne = 73.600)

I linfomi non Hodgkin (LNH) rappresentano un gruppo eterogeneo di neoplasie del sistema immunitario che originano dai linfociti di tipo B o T. Con poche eccezioni i LNH coinvolgono prevalentemente soggetti di età medio avanzata, colpendo in egual misura uomini e donne. Dopo una fase di incremento significativo di incidenza registrato negli anni '90 il numero di nuovi casi si è stabilizzato nel tempo a valori di poco inferiori ai 20 casi su 100.000 abitanti. I LNH sono compresi tra i 10 tumori più frequenti in Italia rappresentando circa il 3% circa di tutte le neoplasie. L'analisi della mortalità mostra invece una significativa riduzione dei tassi standardizzati a partire dai primi anni 2000. Il parallelo incremento della sopravvivenza registrato soprattutto per i LNH a cellule B consente di correlare la riduzione della mortalità con l'introduzione di terapie efficaci e in particolare di terapie immunologiche basate sull'uso di anticorpi monoclonali anti CD20.

L'effetto combinato tra incidenza stabile e mortalità in calo determina dati di prevalenza che mostrano un incremento annuale pari all'8% circa.

Come tutte le neoplasie ematologiche anche i LNH sono considerati malattie disseminate e il loro trattamento prevede l'utilizzo di chemioterapia associata o meno all'immunoterapia e, in alcuni casi, a radioterapia. In virtù dell'elevata chemosensibilità e radiosensibilità i LNH rappresentano oggi una delle neoplasie più curabili con terapia medica come confermato dalla sopravvivenza netta a 5 anni pari al 67% per gli uomini e al 70% per le donne. Anche nell'analisi della sopravvivenza va sottolineato come nonostante la curabilità dei pazienti con LNH sia tra le più elevate, esiste una notevole variabilità di andamento clinico con sopravvivenze a 5 anni superiori al 90% per alcuni linfomi indolenti a cellule B, ma con sopravvivenze nettamente inferiori per malattie più aggressive come i più rari linfomi a cellule T.

Ad oggi sono noti molteplici fattori di rischio per il LNH che comprendono l'espo-

sizione ad agenti infettivi (EBV, HIV, Helicobacter Pylori), stati di immunodepressione secondaria a patologie autoimmuni o indotti da farmaci, ed esposizione a sostanze tossiche come, ad esempio, pesticidi e derivati del benzene. Per nessuno tra i LNH esistono programmi di prevenzione primaria o secondaria e il riscontro della malattia avviene generalmente in maniera casuale per la comparsa di una tumefazione linfonodale o come riscontro incidentale in corso di accertamenti.

Le principali novità sui LNH riguardano gli aspetti terapeutici. Grazie ai buoni risultati degli studi clinici la terapia di alcuni linfomi come la leucemia linfatica cronica è stata rivoluzionata relegando l'indicazione per i trattamenti chemioterapici a piccoli gruppi di pazienti e confermando l'efficacia di trattamenti non chemioterapici per la maggior parte dei pazienti e delle condizioni cliniche. Ulteriore novità che è già diventata una realtà terapeutica anche in Italia è rappresentata dall'utilizzo delle terapie cellulari e in particolare dei trattamenti con linfociti T ingegnerizzati (CART). La terapia CART è già disponibile in Italia per il trattamento del paziente con DLBCL e con linfoma mantellare plurirecidivati e per i DLBCL consente di ottenere guarigioni nel 30-40% di soggetti privi di altre opzioni terapeutiche. Per il trattamento dei pazienti con DLBCL lo studio ZUMA7 ha recentemente dimostrato la maggiore efficacia del trattamento CART rispetto alla terapia standard nei pazienti alla prima recidiva. Il vantaggio di efficacia inizialmente dimostrato in termini di rischio di progressione è stato confermato anche in termini di sopravvivenza globale per cui la terapia CART consente una riduzione del rischio di morte pari al 30%. Nel prossimo futuro è pertanto attesa l'estensione dell'indicazione all'uso di CART alla prima recidiva per i DLBCL oltre che ad altri tipi di LNH come i linfomi follicolari. In aggiunta ai trattamenti CART si stanno accumulando importanti dati di efficacia per l'utilizzo di anticorpi bispecifici come strategia terapeutica basata sull'"ingaggio" dei linfociti T del paziente nella terapia del linfoma. I farmaci bispecifici attualmente in fase avanzata di sviluppo presentano specificità per gli antigeni CD20 e CD3 e consentono di ottenere elevati tassi di risposta in pazienti plurirecidivati con linfoma a grandi cellule B e con linfoma follicolare. La registrazione da parte di AIFA dei primi anticorpi bispecifici per uso terapeutico è attesa per la fine del 2023.

3.24 Leucemie

Stefano Luminari

Università di Modena e Reggio Emilia – Ematologia, AUSL IRCCS di Reggio Emilia - sluminari@unimore.it

LEUCEMIE	
Incidenza	Nel 2023, sono attese circa 9.600 nuove diagnosi di leucemie (uomini = 5.300; donne = 4.300)
Mortalità	Nel 2022, sono stimati 7.200 decessi (uomini = 4.000; donne = 3.200). Le stime per il 2023 non sono disponibili
Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi	48% negli uomini e 47% nelle donne
Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi	67% negli uomini e 66% nelle donne
Prevalenza	Sono 85.000 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di leucemia (uomini = 45.900; donne = 39.100)

Con il termine leucemia si fa riferimento ad una serie di malattie neoplastiche che colpiscono i precursori dei globuli bianchi. Tali patologie si sviluppano nel midollo osseo e portano alla produzione di un elevato numero di cellule immature, denominate blasti. Queste cellule leucemiche possono crescere notevolmente in numero ostacolando la produzione degli elementi cellulari normali (globuli bianchi, piastrine e globuli rossi), dando origine alle manifestazioni cliniche della malattia: infezioni, sanguinamenti e sintomi da anemia. Le leucemie possono essere classificate in acute e croniche, in base all'andamento clinico più o meno aggressivo, e in linfatiche o mieloidi, in base alla cellula clonale di origine. Nonostante secondo l'approccio epidemiologico utilizzato in questo report le leucemie vengano considerate un'entità a sé stante, da un punto di vista clinico e anatomopatologico è necessario tenere distinte tra loro le diverse patologie.

Le leucemie acute sono malattie con prognosi severa e andamento rapido che includono Leucemia Linfatica Acuta (LLA) e Leucemia Mieloide Acuta (LMA). Tali condizioni prevedono l'utilizzo di chemioterapia ad alte dosi e l'opzione trapiantologica. La LLA è una patologia tipica del giovane, rappresentando l'80% delle leucemie nei pazienti sotto i 15 anni, e costituendo solo il 20% delle forme leucemiche in età avanzata. L'età di insorgenza influenza fortemente la prognosi ed è più favorevole in età pediatrica. La cellula di origine può essere il linfocita B, nell'80% dei casi, o il linfocita T, nel restante 20%. Negli ultimi anni due principali innovazioni terapeutiche hanno impattato sulla sopravvivenza di questi pazienti. Da un lato l'approvazione della terapia cellulare CAR-T ha dato la possibilità di trattare efficacemente pazienti resistenti ai trattamenti chemioterapici standard, dall'altro l'utilizzo combinato di farmaci a bersaglio molecolare e immunoterapia ha condotto alla creazione di nuovi trattamenti non gravati dagli effetti collaterali legati alla classica chemioterapia. La LMA ha invece una incidenza stimata intorno a 3,5 casi per 100.000 individui per anno e si può presentare

a qualsiasi età, ma la sua frequenza aumenta con l'età avanzata, tanto da rappresentare la quasi totalità delle leucemie acute dell'anziano. La LMA è caratterizzata da decorso molto rapido e prognosi infausta, tuttavia l'introduzione di farmaci a bersaglio molecolare, l'utilizzo di schemi di trattamento a tossicità ridotta nell'anziano e il miglior monitoraggio della malattia hanno permesso negli ultimi anni di incrementare la sopravvivenza dei pazienti affetti da tale patologia.

Le leucemie croniche sono neoplasie caratterizzate da un andamento clinico lento e progressivo che consente l'utilizzo di trattamenti farmacologici mirati a controllare la malattia senza necessariamente eradicarla. Tali neoplasie includono la Leucemia Linfatica Cronica (LLC) e la Leucemia Mieloide Cronica (LMC). La LLC è un processo clonale che origina dal linfocita, in genere dal linfocita B, ed è la forma di leucemia più frequente tra gli adulti nei Paesi occidentali (30% di tutte le leucemie). L'incidenza annua è pari a circa 5 casi su 100.000 abitanti, con un numero doppio di maschi rispetto alle femmine e con un picco di frequenza attorno ai 60-70 anni. Il decorso della malattia è in genere indolente, tuttavia una parte dei pazienti richiede trattamento. Sebbene a causa dell'assenza di localizzazione in una precisa area linfoide si parli di leucemia, per le caratteristiche del clone mutato sarebbe maggiormente corretto trattare tale argomento nella sezione dedicata ai linfomi non-Hodgkin. La LMC, infine, rappresenta il 15-20% di tutti i casi di leucemia e ha un'incidenza di 1-2 casi ogni 100.000 individui per anno. La storia naturale della malattia e la prognosi dei pazienti è radicalmente migliorata negli ultimi 15 anni grazie all'introduzione di una classe di farmaci, gli inibitori di tirosin-kinasi, in grado di bloccare la proliferazione delle cellule leucemiche. Negli ultimi anni è stato osservato che non solo questi farmaci sono in grado di controllare la malattia, ma in parte dei casi sono anche in grado di curarla definitivamente portando il paziente a guarigione.

L'analisi dei dati epidemiologici forniti in questo report non è di facile lettura poiché non rende conto delle peculiarità delle diverse patologie di cui sopra. I dati di mortalità e sopravvivenza sono particolarmente influenzati dall'andamento aggressivo delle LMA e non permettono di cogliere l'elevata efficacia delle cure osservata nelle LLA del bambino, e l'andamento poco aggressivo della LMC e della LLC. In maniera analoga i dati di prevalenza con numeri nettamente superiori ai casi incidenti sono prevalentemente il risultato dell'elevata frequenza e dell'ottimo andamento clinico dei pazienti affetti da leucemie croniche. Per meglio rendere conto dell'epidemiologia delle neoplasie ematologiche sarebbe necessaria una lettura dei dati maggiormente ispirata alla classificazione utilizzata in clinica. Emergerebbero in questo modo le peculiarità delle diverse entità e sarebbe possibile valutare con maggiore efficacia l'effetto dell'innovazione terapeutica che in questi ultimi anni sta modificando la gestione dei pazienti con neoplasie ematologiche. Inoltre, sarebbe possibile descrivere in maniera più accurata diverse neoplasie ematologiche (mieloma multiplo, mielodisplasia, neoplasia mieloproliferativa cronica) di grande importanza dal punto di vista clinico ed epidemiologico, ma trascurate dalla corrente classificazione.

4 Approfondimenti

4.1 Il consumo di alcol in Italia: i dati dai sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento

Maria Masocco*, Valentina Minardi*, Benedetta Contoli*, Federica Asta*, Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento

* CNaPPS (Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e la Promozione della Salute), Istituto Superiore di Sanità

In questo capitolo vengono riportati i dati sul consumo di alcol raccolti dai sistemi di sorveglianza PASSI e PASSI d'Argento, mentre si rimanda alla parte I del volume per i dati sugli altri fattori di rischio comportamentali connessi all'insorgenza dei tumori (abitudine tabagica, sedentarietà, eccesso ponderale e consumo di frutta e verdura) e per la descrizione delle fonti, PASSI e PASSI d'Argento.

I dati sul consumo di alcol verranno presentati nella loro evoluzione temporale, per caratteristiche socio-economiche, e nel loro dettaglio regionale.

L'impatto del consumo di alcol sulla salute

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 con i tumori della mammella, colon-retto, laringe, fegato, esofago cavità orale e faringe.

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.

I rischi da danno 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 Centers for Disease Control and Prevention (CDC)), fissano i livelli soglia in base al numero di unità alcoliche (UA) consumate in media al giorno pari a 2 UA per gli uomini (corrispondenti a 60 UA negli ultimi 30 giorni) e 1 UA per le donne (ovvero a 30 UA negli ultimi 30 giorni); livelli di consumo al di sopra di queste soglie sono classificati come consumo abituale elevato.

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.

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, tra cui 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".

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.

Indicazioni diverse vengono date sui rischi per la salute associati al consumo di alcol nelle persone anziane in quanto sono particolarmente vulnerabili all'alcol. Con l'età, la sensibilità agli effetti dell'alcol aumenta in conseguenza del mutamento fisiologico e metabolico dell'organismo; a partire all'incirca dai 50 anni la quantità d'acqua presente nell'organismo diminuisce e l'alcol viene dunque diluito in una quantità minore di liquido. Questo significa che, a parità di alcol ingerito, il tasso alcolemico in età più avanzata risulta più elevato e gli effetti sono più marcati. Le linee guida dell'Inran (Istituto nazionale per la ricerca sugli alimenti e la nutrizione), in accordo con le indicazioni dell'OMS, consigliano agli ultra65enni di non superare 1 UA al giorno, sia per gli uomini che per le donne.

Gli indicatori PASSI e PASSI d'Argento sul consumo di alcol

In riferimento alla popolazione adulta PASSI raccoglie informazioni sul consumo di alcol con domande che fanno riferimento al consumo di bevande alcoliche nei 30 giorni precedenti l'intervista e stima:

- 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.

Sia il consumo abituale elevato, che il *binge drinking*, che il consumo prevalentemente o esclusivamente fuori pasto sono considerati consumi rischiosi per la salute. L'indicatore che PASSI definisce come “consumo a maggior rischio” indica una o più di queste modalità di consumo alcolico.

In riferimento alla popolazione ultra 65enne PASSI d'Argento raccoglie informazioni sul consumo di alcol con domande che fanno riferimento al consumo di bevande alcoliche durante una settimana abituale e stima come “consumo a rischio” per la salute negli ultra 65enni il consumo di oltre 1 UA al giorno, sia per uomini che per donne.

Definizioni operative degli indicatori su consumo di alcol

Gli indicatori PASSI

Consumo alcolico a maggior rischio è un indicatore composito che consente di stimare la quota cumulativa di persone 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 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 UA per le donne
- **Consumo (esclusivamente o prevalentemente) fuori pasto:** consumo di bevande alcoliche esclusivamente o prevalentemente lontano dai pasti

Gli indicatori PASSI d'Argento

Consumo di alcol a rischio. Persone che bevono più di 1 unità alcolica (U.A.) al giorno (con riferimento ad una settimana abituale)

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



I dati sul consumo di alcol: l'evoluzione temporale e le caratteristiche socio-demografiche

Nel biennio 2021-2022, in Italia meno della metà degli adulti di età compresa tra i 18 e i 69 anni (42%) dichiara di non consumare bevande alcoliche, ma 1 persona su 6 (17%) ne fa un consumo definito a “maggior rischio” per la salute, per quantità e/o modalità di assunzione: il 9% per consumi episodici eccessivi, *binge drinking* (5 o più Unità Alcoliche - UA in una unica occasione per gli uomini e 4 o più UA per le donne), il 9% per consumo alcolico esclusivamente/prevalentemente fuori pasto e il 2% per un consumo abituale elevato (3 o più UA medie giornaliere per gli uomini e 2 o più UA per le donne) (Tab. 13).

Un dato preoccupante riguarda l'assunzione di alcol in condizioni di assoluta controindicazione, come in presenza di patologie croniche del fegato o durante la gravidanza: fra gli intervistati nel biennio 2021-2022 il 52% fra gli adulti e il 29% degli ultra65enni con patologia epatica dichiara di consumare alcol; anche l'11% delle donne in gravidanza riferisce di aver consumato alcol nei 30 giorni precedenti l'intervista, fra quelle che allattano al seno la quota aumenta al 29% (Tab. 13).

L'attenzione degli operatori sanitari al problema dell'abuso di alcol appare ancora troppo bassa: nel biennio 2021-2022, riferiscono di aver ricevuto il consiglio di bere meno il 7% dei consumatori 18-69enni a “maggior rischio” (Tab. 13)

Fra gli ultra65enni, consumatori di alcol a rischio, il 10% riferisce di aver ricevuto il consiglio di bere meno (PASSI d'Argento 2021-2022).

	%	IC95%	
Consumo alcol	57,9	57,3	58,4
Consumo a maggior rischio	17,3	16,8	17,7
Consumo binge	9,3	8,9	9,6
Consumo fuori pasto	9,1	8,8	9,4
Consumo abituale elevato	2,3	2,1	2,4
Consumo di alcol in persone con malattie del fegato	52,3	47,2	57,3
Consumo di alcol in donne in gravidanza	10,6	7,6	14,7
Consumo di alcol in donne in allattamento	29,1	20,4	39,7
Consiglio medico di bere meno:			
Riferito da consumatori "a maggior rischio"	6,5	5,7	7,4

TABELLA 13. Consumo di alcol fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia. Prevalenze medie annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2021-2022.

Il consumo di alcol a “maggior rischio”, che dà conto complessivamente del consumo che espone a maggior rischi per la salute per modalità e quantità consumate, è più frequente fra i giovani e in particolar modo i giovanissimi (fra i 18-24enni la quota sfiora il 35%, nel biennio 2021-2022), fra gli uomini (21% vs 13% nelle donne) e fra le persone socialmente più avvantaggiate, senza difficoltà economiche (19% vs 14% di chi ha molte difficoltà economiche) o con un alto livello di istruzione (20% fra i laureati vs 8% fra chi ha, al più, la licenza elementare); quasi analogo il consumo a maggior rischio fra i cittadini italiani e stranieri (17% vs 15%).

La Figura 25 mostra le prevalenze di consumo di alcol a “maggior rischio” nei diversi sottogruppi della popolazione per caratteristiche socio-anagrafiche economiche e una stima del numero assoluto di persone coinvolte da questo fenomeno, complessivamente e in ogni sottogruppo.

Così diversamente dagli altri fattori di rischio comportamentali, il consumo di alcol si caratterizza proprio per essere più frequente fra le classi sociali più abbienti, senza difficoltà economiche e/o con livelli di istruzione elevati, riflettendo in parte la cultura del bere delle terre dei vini del Nord e in particolare del Nord Est del Paese.

Tuttavia il consumo “a maggior rischio” è un indicatore composito e dà conto di diverse modalità del bere che riflettono profili di consumatori diversi e se il consumo binge o il consumo prevalentemente fuori pasto, le due principali componenti del consumo alcolico “a maggior rischio”, si caratterizzano per essere appannaggio dei più giovani e delle classi socialmente più abbienti, il consumo abituale elevato, la componente minore, è significativamente associato allo svantaggio sociale ed è più frequente fra le persone meno giovani.

Nel tempo il consumo di alcol a “maggior rischio” nella popolazione adulta sembra stabile, ma questo è il risultato di direttrici diverse, che si muovono diversamente nei sottogruppi della popolazione e sulle quali ha avuto un impatto non trascurabile la pandemia di Covid-19.

Analizzando la serie storica del consumo a “maggior rischio”, nei 10 anni prece-

denti la pandemia si osservavano tendenze diverse: una riduzione fra gli uomini ma un aumento fra le donne; una tendenza alla riduzione nel Centro-Sud del Paese, ma un aumento nelle regioni settentrionali; una lieve riduzione fra i 50-69enni, ma una sostanziale stabilità fra i più giovani di 18-24 anni (fra i quali il dato resta quasi tre volte più elevato che nel resto della popolazione) (Fig. 26). Questi andamenti sono principalmente sostenuti dalle due componenti più rilevanti dell'indicatore composito del bere "a maggior rischio", ovvero il *binge drinking* e il bere prevalentemente fuori pasto, entrambi tendenzialmente in aumento, con ritmi diversi in quasi tutti i sottogruppi della popolazione. Al contrario, il consumo abituale elevato andava disegnando, in tutto il periodo pre-pandemico, una chiara tendenza alla riduzione ovunque e in tutti i sottogruppi della popolazione (Fig.27-29).

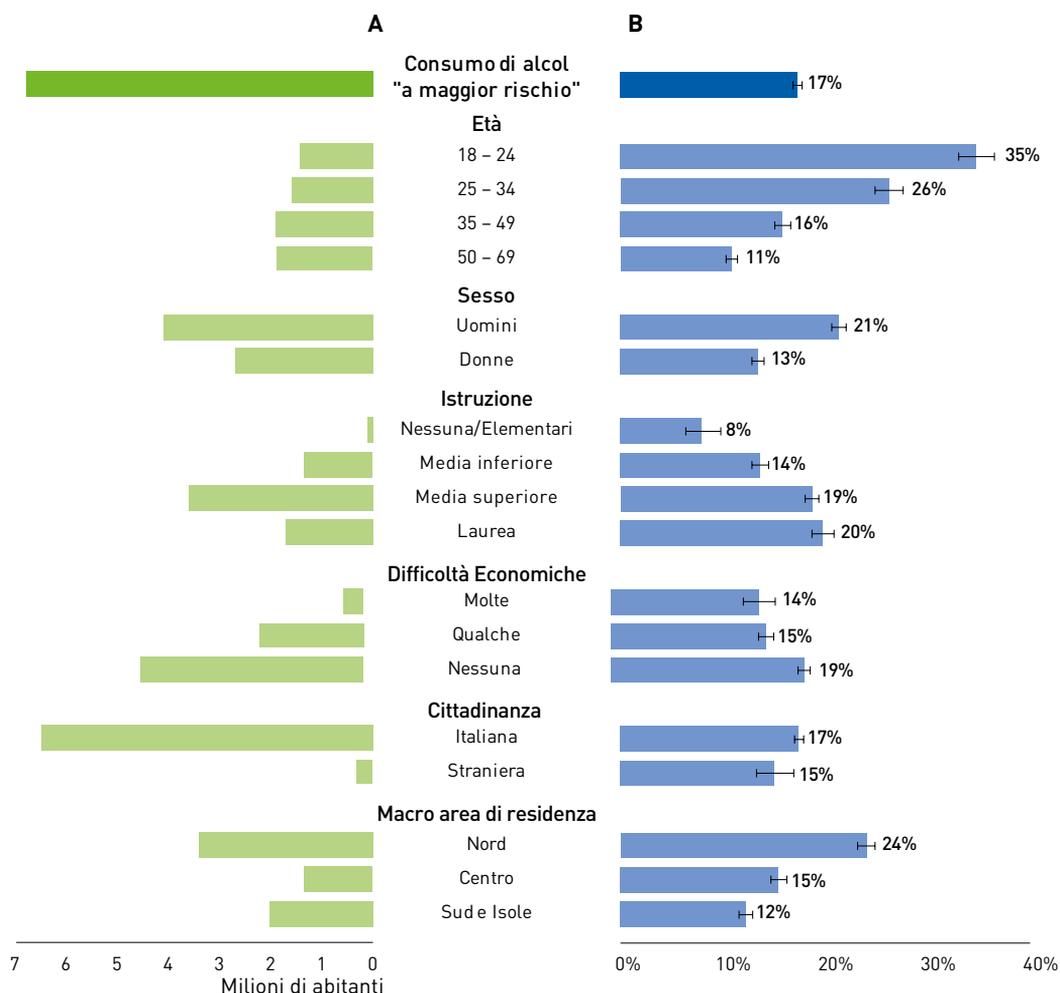


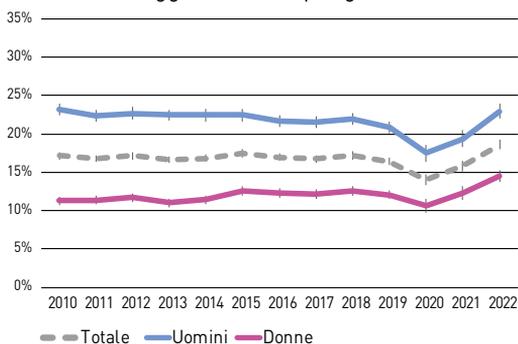
FIGURA 25. Consumo di alcol "a maggior rischio" nei sottogruppi di 18-69enni residenti in Italia. PASSI 2021-2022. Prevalenze medie annue di quadriennio e relativi Intervalli di Confidenza al 95% (B) e stima del numero assoluto di persone di 18-69enni residenti in Italia coinvolte in milioni (A).

In questo scenario i dati raccolti in piena pandemia da Covid-19, segnano un cambiamento significativo nei trend. Le chiusure dei locali e le restrizioni imposte per il contenimento dei contagi da Sars-Cov-2 nel 2020 hanno ridotto le occasioni di socialità e del bere in compagnia, di conseguenza si sono ridotti significativamente il consumo binge e il consumo fuori pasto nel corso del 2020, tuttavia già nel 2021 tornano a risalire e nel 2022 hanno già raggiunto e talvolta superato i valori osservati nel periodo pre-pandemico (Fig. 27-28).

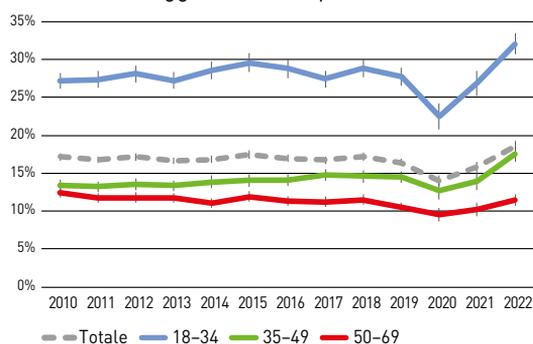
Se il *binge drinking* e il bere fuori pasto si riducono nel 2020 in piena pandemia, per poi tornare ai livelli pre-pandemia o persino a livelli peggiori, il consumo abituale elevato inverte la sua tendenza e aumenta in pandemia ma nel 2022 non torna ai livelli pre-pandemici, facendo registrare di fatto una battuta di arresto nel trend in discesa che si era osservato per 10 anni prima del Covid-19 (Fig. 29).

Uno sguardo al consumo di alcol "moderato", ovvero il consumo di alcol che per quantità assunte e per modalità del bere non rientra nella definizione del consumo a "maggiore rischio" resta fra gli uomini stabile nel tempo, ma mostra un aumento lento e statisticamente significativo fra le donne, passando dal 28% del 2010 al 31% nel 2022 (Fig. 30).

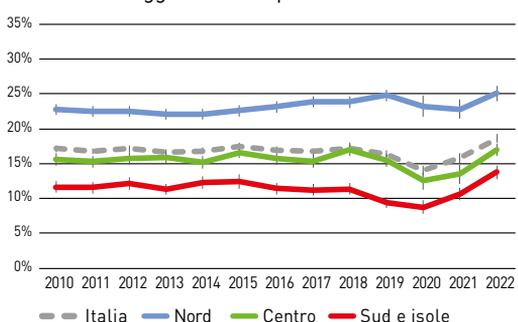
A. Alcol "a maggior rischio" per genere



B. Alcol "a maggior rischio" per classe di età



C. Alcol "a maggior rischio" per area di residenza



D. Alcol "a maggior rischio" per difficoltà economiche

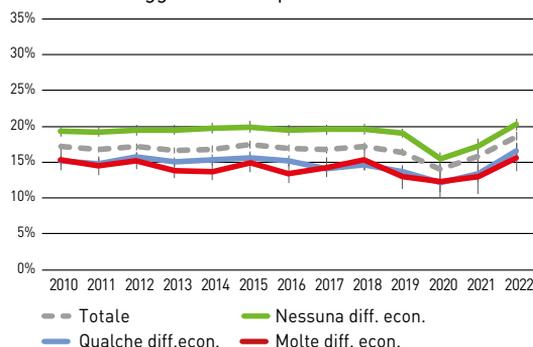
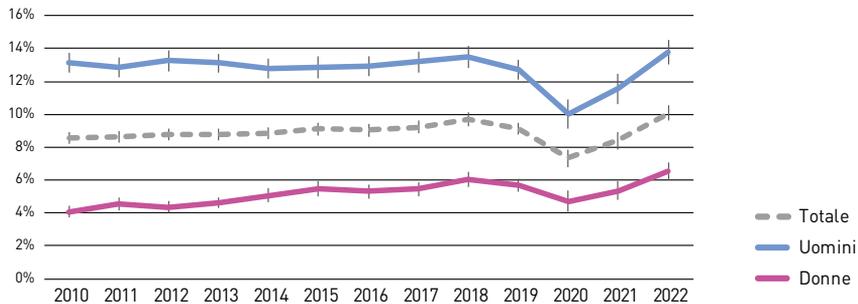
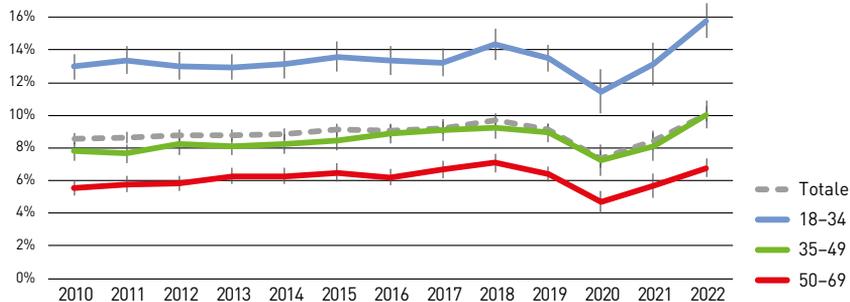


FIGURA 26. Consumo di alcol a "maggiore rischio" fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2010-2022.

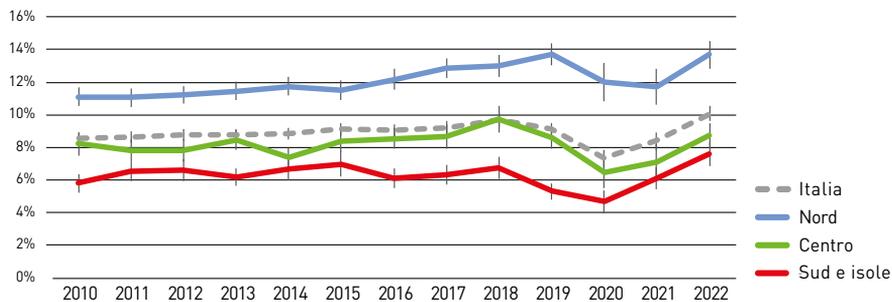
A. Binge drinking per genere



B. Binge drinking per classe di età



C. Binge drinking per area di residenza



D. Binge drinking per difficoltà economiche

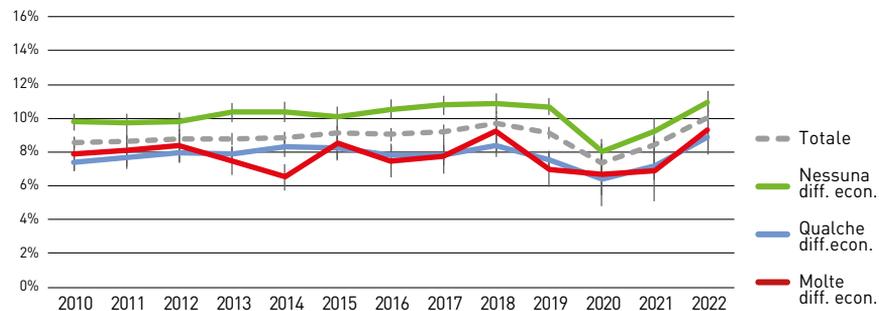


FIGURA 27. Binge drinking fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2010-2022.

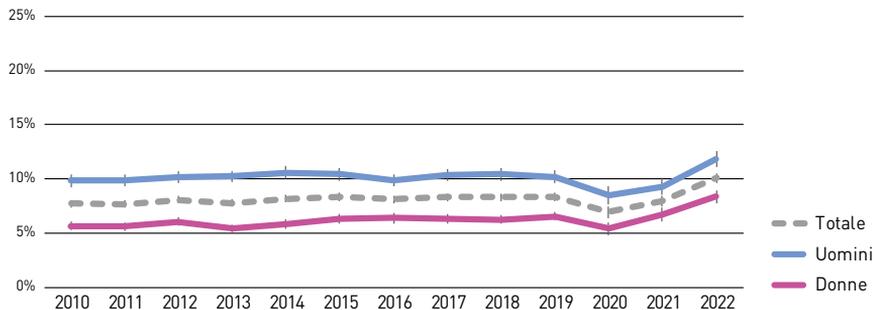
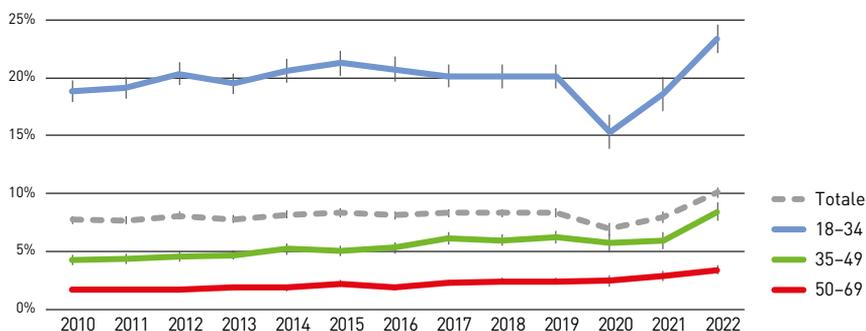
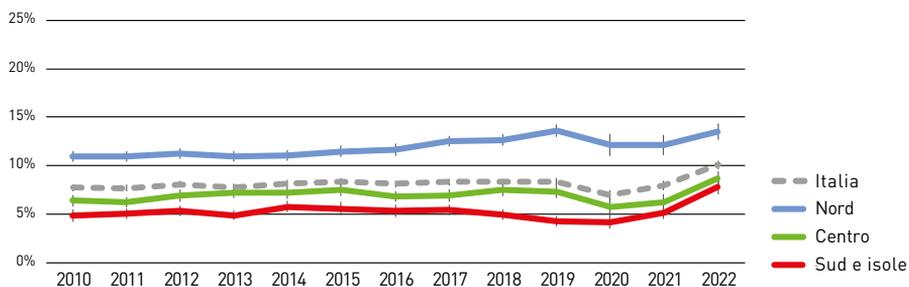
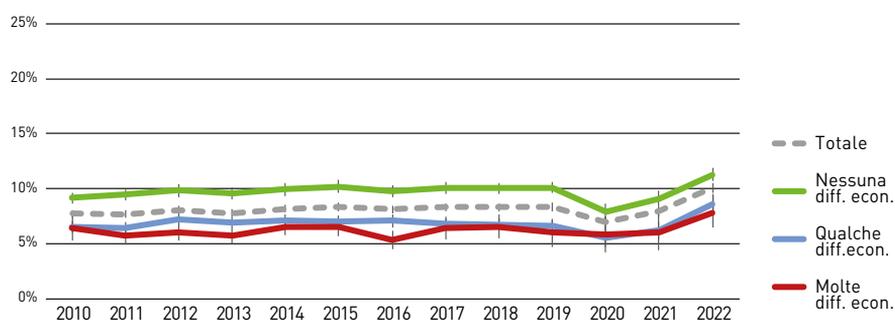
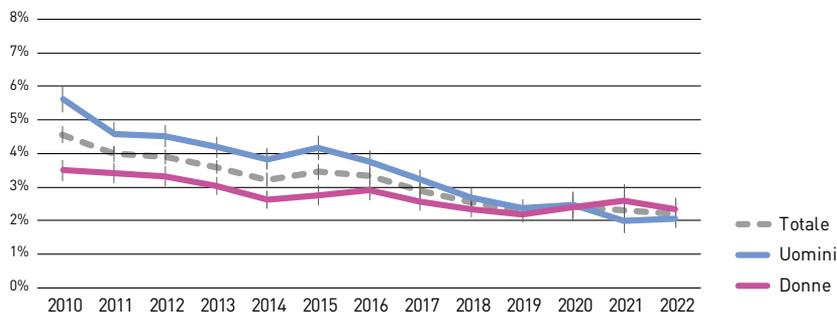
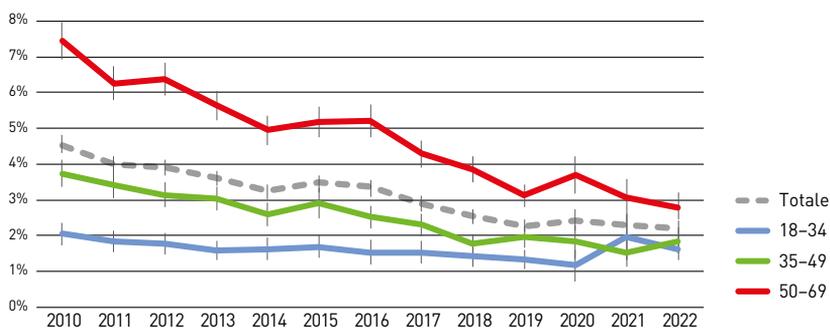
A. Consumo alcolico prevalentemente fuori pasto per genere**B. Consumo alcolico prevalentemente fuori pasto per classe di età****C. Consumo alcolico prevalentemente fuori pasto per area di residenza****D. Consumo alcolico prevalentemente fuori pasto per difficoltà economiche**

FIGURA 28. Consumo alcolico prevalentemente/esclusivamente fuori pasto fra gli adulti di 18-69 anni: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2010-2022.

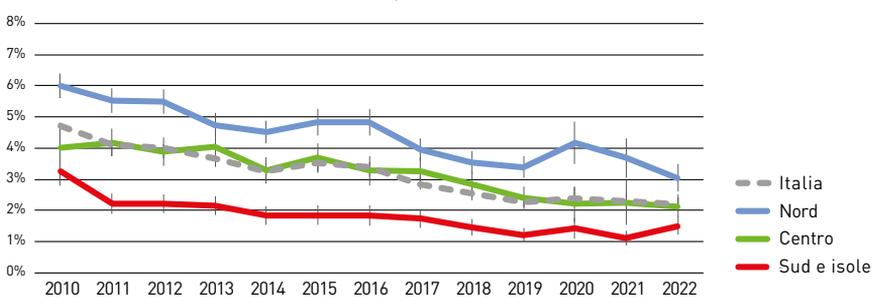
A. Consumo alcolico "abituale elevato" per genere



B. Consumo alcolico "abituale elevato" per classe di età



C. Consumo alcolico "abituale elevato" per area di residenza



D. Consumo alcolico "abituale elevato" per difficoltà economiche

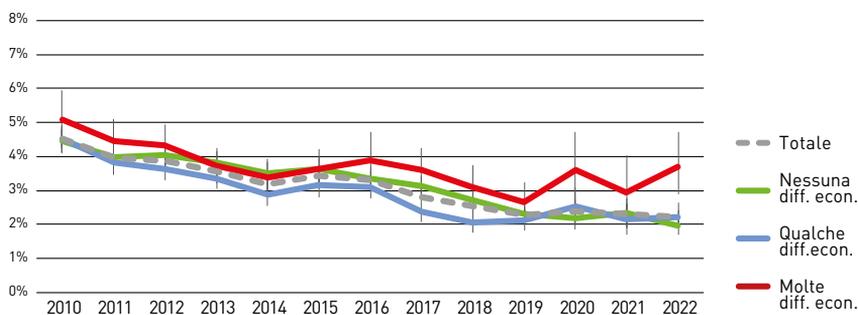


FIGURA 29. Consumo di alcol "abituale elevato" fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere (A), classi di età (B), macroarea di residenza (C) e difficoltà economiche (D). Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2010-2022.

Con l'età si riduce il consumo a rischio anche se non diventa trascurabile e fra gli ultra65enni, per i quali le indicazioni OMS sul consumo alcolico medio giornaliero fissano la soglia a 1 UA al giorno (equivalente di un bicchiere di vino), il 19% ne fa un consumo *moderato* (sotto la soglia indicata a rischio) e il 18% ne fa un consumo a rischio per la salute; tuttavia di questi la maggior parte (complessivamente l'10%) non supera le 2 UA al giorno e questo fa pensare che si tratti del bere (il bicchiere di vino) durante i pasti, abitudine acquisita nel corso della vita che, si può immaginare, non venga percepita come rischiosa per la salute (PASSI d'Argento 2021-2022).

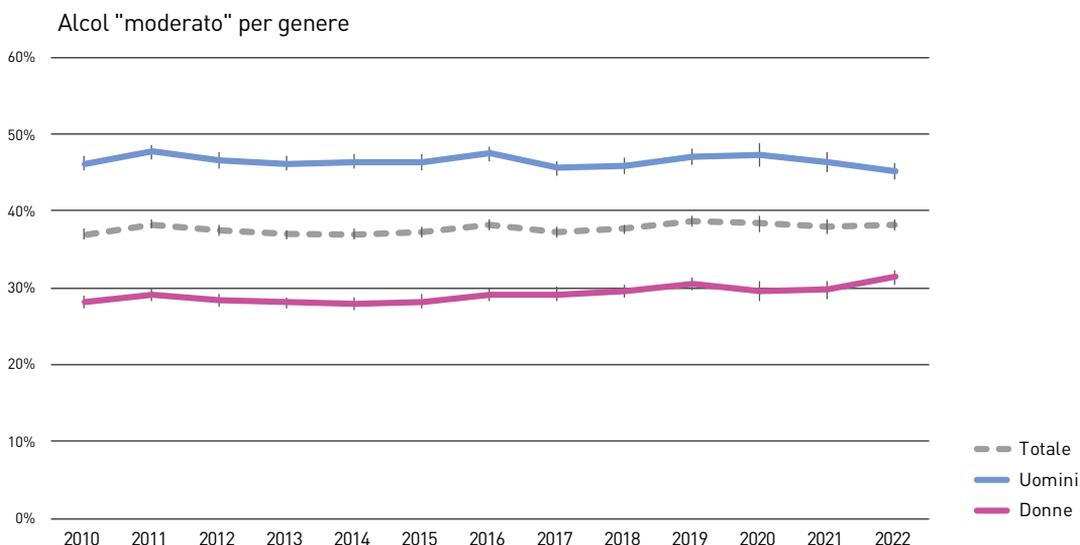
I dati sul consumo di alcol: le differenze regionali

La variabilità regionale nel consumo alcolico è molto ampia e mostra le regioni settentrionali, in particolare del Nord-Est, in testa alla classifica delle regioni con le più alte quote di consumatori di alcol a "maggior rischio".

Molise e Sardegna si distinguono tuttavia per valori piuttosto alti di consumo di alcol a "maggior rischio", fra le regioni del Meridione.

Nella Tabella 14 vengono indicate le prevalenze (grezze e standardizzate per età) medie annue del biennio 2021-2022 di consumatori di alcol a "maggior rischio" e di binge drinkers per regione di residenza.

Nella Figura 31 vengono mostrate le prevalenze standardizzate per età consumo di alcol "a maggior rischio", in un confronto diretto fra regioni e di ciascuna regione rispetto al dato medio nazionale.



Per consumo di alcol "moderato" si intende un consumo di alcol che per quantità e modalità non rientra nella definizione di consumo a "maggior rischio".

FIGURA 30. Consumo di alcol "moderato" fra gli adulti di 18-69 anni residenti in Italia: trend temporali per genere. Prevalenze annue e relativi Intervalli di Confidenza al 95%. PASSI 2010-2022.

	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	21,0	19,8	22,3	10,9	10,0	11,9	21,2	20,0	22,5	11,1	10,2	12,1
Valle d'Aosta	24,0	20,9	27,5	8,7	6,9	10,9	24,4	21,3	27,7	8,6	6,8	10,9
Lombardia												
P.A.Bolzano	37,6	33,8	41,5	17,4	14,7	20,6	36,7	33,1	40,5	16,5	13,9	19,4
P.A.Trento	32,8	30,0	35,8	15,1	12,9	17,5	32,2	29,5	35,0	15,0	12,9	17,4
Veneto	27,3	24,9	29,8	15,2	13,4	17,3	27,4	25,1	29,9	15,1	13,3	17,1
Friuli Venezia Giulia	27,1	25,8	28,4	13,0	12,0	14,0	27,5	26,2	28,9	13,1	12,1	14,2
Liguria	15,2	13,4	17,1	7,7	6,6	8,9	15,5	13,8	17,3	8,0	6,9	9,3
Emilia Romagna	22,4	21,0	23,7	12,5	11,4	13,6	22,7	21,4	24,0	12,6	11,6	13,7
Toscana	20,2	18,8	21,7	9,1	8,1	10,2	20,4	19,0	21,9	9,2	8,2	10,4
Umbria	15,3	13,5	17,3	7,7	6,4	9,3	16,0	14,1	18,0	8,0	6,6	9,6
Marche	18,5	15,8	21,5	9,8	7,8	12,2	18,0	15,9	20,4	9,5	8,0	11,3
Lazio	13,0	12,0	14,1	7,3	6,5	8,2	13,3	12,3	14,3	7,4	6,6	8,3
Abruzzo	17,7	16,1	19,3	11,6	10,3	13,1	17,7	16,1	19,3	11,5	10,2	13,0
Molise	37,2	33,5	41,0	28,1	24,8	31,8	34,4	30,8	38,1	26,2	23,0	29,7
Campania	10,4	9,4	11,5	4,9	4,3	5,7	9,7	8,7	10,7	4,7	4,0	5,4
Puglia	6,5	5,7	7,2	4,4	3,8	5,1	6,4	5,7	7,2	4,4	3,8	5,1
Basilicata	13,7	11,7	15,8	7,4	6,0	9,2	13,0	11,2	15,2	6,9	5,6	8,6
Calabria	6,6	5,5	7,9	4,9	4,0	6,1	6,4	5,4	7,6	4,8	3,9	5,9
Sicilia	15,4	13,5	17,5	6,7	5,4	8,3	14,2	12,5	16,1	6,4	5,2	7,8
Sardegna	24,8	22,4	27,5	18,1	15,8	20,6	25,5	23,2	27,9	18,4	16,3	20,6
Italia	17,3	16,8	17,7	9,3	8,9	9,6	17,2	16,8	17,7	9,3	8,9	9,6

I dati standardizzati consentono un corretto confronto fra regioni con diverse strutture per età delle popolazioni.

TABELLA 14. Consumo di alcol a “maggior rischio” e consumo binge tra i 18-69enni per regione di residenza (dati grezzi e standardizzati per età e relativi Intervalli di Confidenza al 95%). PASSI 2021-2022.

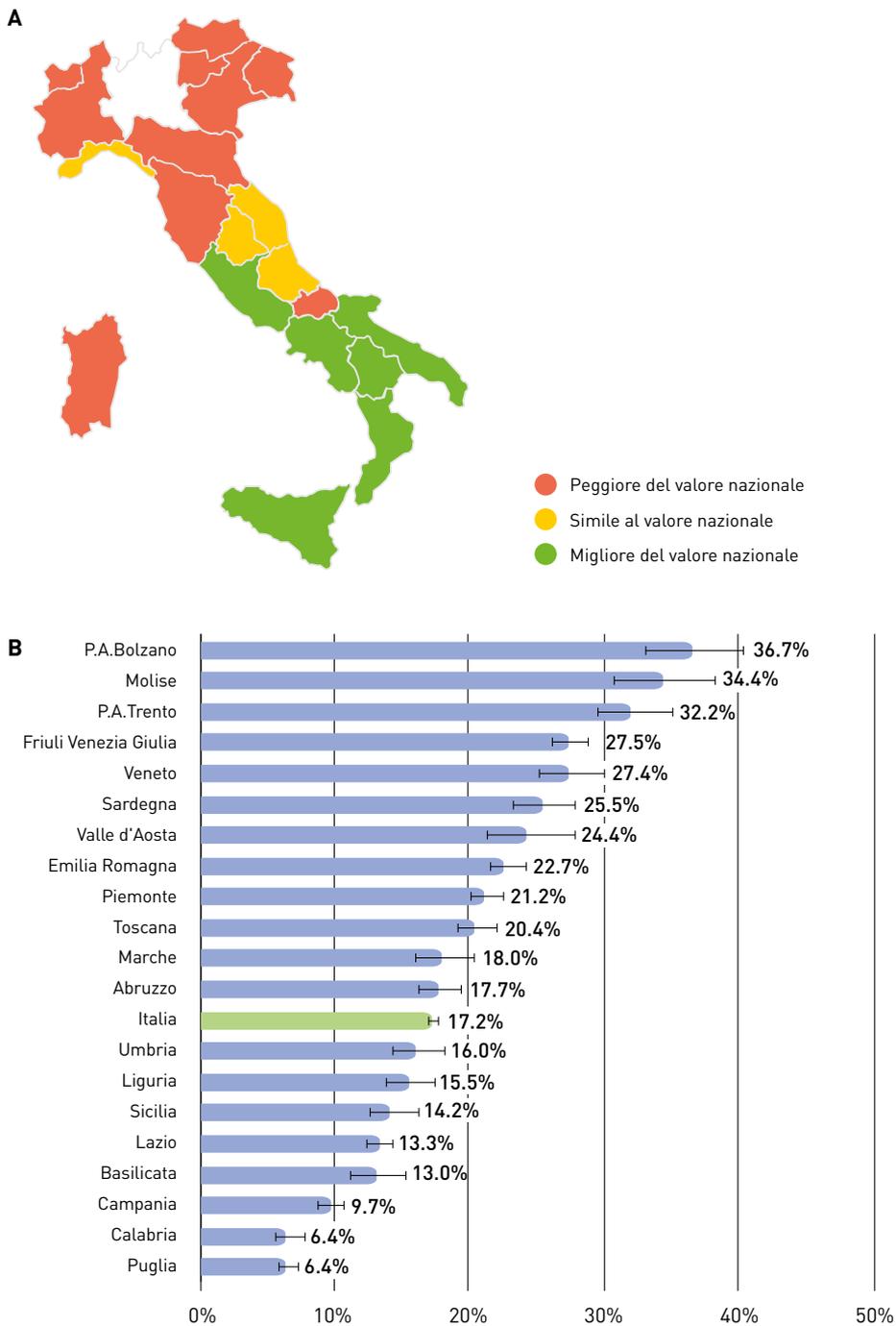


FIGURA 31. Consumo di alcol a “maggior rischio” fra gli adulti 18-69enni per regione di residenza (dati standardizzati per età): confronto rispetto al valore nazionale (A) e prevalenze regionali (B). PASSI 2021-2022.

4.2 Tumore della mammella: casi e decessi attribuibili al consumo di alcol in Italia

Diego Serraino¹, Marco Driutti², Isabella Bisceglia³, Silvia Rossi¹, Barbara Braghiroli³, Lucia Mangone³

¹SOC Epidemiologia Oncologica, Centro di Riferimento Oncologico, IRCCS, Aviano

²Dipartimento di Igiene e Medicina Preventiva, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

³Unità di Epidemiologia, AUSL-IRCCS, Reggio Emilia

Abstract

Obiettivo di questo lavoro è stimare, nelle donne italiane, la frazione attribuibile al consumo di bevande alcoliche di casi incidenti e di decessi per tumore della mammella. A tal fine, sono stati utilizzati i dati di incidenza del tumore della mammella registrati in Italia nel periodo 2015-2019 e i dati di mortalità ISTAT 2015-2019.

Per il consumo di alcol, sono stati analizzati i dati ISTAT del periodo 2005-2009 relativi al consumo *moderato* (11-20g/die) o elevato (>20g/die) di alcol.

Tra il 2015 e il 2019 al consumo *moderato* di bevande alcoliche nelle donne italiane sono risultate attribuibili circa 5.300 nuove diagnosi e 1.300 decessi per tumore della mammella. Nello stesso periodo, al consumo elevato di alcol sono risultati attribuibili 6.600 nuovi casi e 1.700 decessi.

I risultati di questo studio possono contribuire a rafforzare i programmi di prevenzione primaria per favorire la riduzione del consumo di bevande alcoliche tra le donne italiane e a comunicare efficacemente i rischi correlati al loro consumo.

Introduzione

Secondo l'Agencia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (IARC), le evidenze scientifiche dimostrano con certezza il ruolo causale del consumo di bevande alcoliche nell'insorgenza di diversi tipi di tumori maligni: il tumore delle labbra e della cavità orale, dell'esofago, del colon-retto, della mammella, della laringe e della faringe¹. Tra queste sedi, il tumore della mammella rappresenta il tumore maligno più frequente nelle donne nel mondo, inclusa l'Italia con 53.000 nuovi casi per anno e 12.772 decessi nel solo 2019². Sebbene non ancora del tutto compreso, il ruolo eziopatologico dell'alcol nell'oncogenesi del tumore della mammella sembrerebbe legato all'aumento della concentrazione di estrogeni^{3,4}. Un gradiente dose-risposta tra consumo di alcol e tumore alla mammella è stato più volte dimostrato^{5,6} con alcuni studi che hanno evidenziato anche rischi per un consumo basso/moderato^{7,8}. Non si ha dimostrazione di un *effetto soglia* tra consumo di alcol e rischio di tumore⁹. Sebbene le prove a supporto del ruolo causale del consumo alcolico nell'oncogenesi (inclusa quella del tumore della mammella) siano forti da un punto di vista scientifico, il rischio risulta sottostimato nell'opinione pubblica¹⁰. Nel complesso, la quota di tumori attribuibili al consumo di alcol in Italia è stata stimata da vari studi, con quote percentuali che variano tra il 4,2%¹¹ e l'8,5%¹².

Obiettivo di questo studio è stimare la quota di casi incidenti e di decessi per tumore della mammella nelle donne italiane tra il 2015 e il 2019 attribuibili al consumo di alcol.

Metodi

Il numero di morti per tumore della mammella nelle donne italiane tra il 2015 e il 2019 è stato estratto dal registro nazionale delle cause di morte curato dall'Istituto Italiano di Statistica (ISTAT). Per lo stesso periodo, sono state usate le stime prodotte dalla Associazione Italiana dei Registri Tumori (AIRTUM) sul numero di nuovi casi annuali di tumori della mammella nelle donne italiane¹³.

Per il calcolo della frazione di tumori della mammella attribuibili al consumo di alcol sono state utilizzate stime rappresentative e accurate dell'esposizione nella popolazione generale e i corrispondenti rischi relativi (RR) associati ai suddetti livelli di esposizione.

Le stime del consumo di alcol nella popolazione generale sono state ricavate dal rapporto ISTAT 2019 su abitudini e stili di vita in Italia che contiene dati, raccolti tramite questionari, relativi al consumo di alcol in Italia tra il 2003 e il 2019¹⁴. Assumendo un periodo di latenza di 10 anni tra esposizione ed evento (incidenza o morte per tumore della mammella), sono state considerate adatte per questa analisi della frazione attribuibile le esposizioni a consumi alcolici tra il 2005 e il 2009. Inoltre, sono state valutate due categorie di esposizione:

- 1) consumo alcolico *moderato* (11-20g/die, pari a 1-2 bicchieri di bevande alcoliche al giorno)
- 2) consumo alcolico *elevato* (>20g/die, pari a più di 2 bicchieri di bevande alcoliche al giorno).

Queste due categorie, mutualmente esclusive, sono state calcolate sulla base delle raccomandazioni dei Centers for Disease Control (CDC) degli USA¹⁵ e del Ministero della Salute per l'Italia¹⁶. I RR corrispondenti alle due categorie di esposizione sono stati estratti da una revisione della letteratura prodotta dal World Cancer Research Fund (WCRF)⁹. È stato quindi definito un RR di 1,13 per il consumo alcolico *moderato* e un RR di 1,27 per il consumo alcolico *elevato*.

La frazione attribuibile di popolazione (PAF) su incidenza e mortalità per tumore alla mammella separatamente per i consumi *moderato* ed *elevato* è stata calcolata usando la formula di Levin:

$$PAF = \frac{Pe(RR - 1)}{1 + Pe(RR - 1)}$$

dove Pe indica la proporzione di popolazione esposta e RR il rischio relativo di sviluppare o morire per tumore alla mammella. La Pe nei pazienti con tumore della mammella è stata considerata come sovrapponibile a quella della popolazione generale. Il numero di nuovi casi e di morti attribuibili è stato calcolato moltiplicando il PAF per il numero annuo di nuovi casi stimati o di morti osservate. Tutte le analisi statistiche sono state fatte utilizzando la versione 9.4 del software SAS.

Risultati

Il tumore della mammella è risultato la causa di morte di 63.428 donne nel periodo 2015-2019 in Italia su un totale di 1.662.955 decessi femminili. Nello stesso periodo, i dati dei Registri Tumori di popolazione italiani stimano in 255.000 il numero di donne

a cui è stato diagnosticato un tumore della mammella (Tab. 15 e 16). In base ai dati del consumo di bevande alcoliche del decennio precedente (2005-2009), la percentuale di donne italiane esposte a *consumo moderato* di bevande alcoliche è risultata in media del 16,0%, variando dal 17,8% nel 2015 al 14,7% nel 2019. Nello stesso periodo, la proporzione di donne esposte a consumo alcolico elevato risultava, in media, del 9,8% (dal 10,8% nel 2015 al 9,0% nel 2019).

Il 2,0% (1.269) dei 63.428 decessi per tumore della mammella in Italia dal 2015 al 2019 è risultato attribuibile a consumo *moderato* di bevande alcoliche (con una variazione che va da 1,0% a 2,3%) (Tab. 15), mentre il 2,6% (1.649 morti) risultava attribuibile a un consumo *elevato* (variazione da 2,4% a 2,8%) (Tab. 16). In totale, quindi, nel quinquennio 2015-2019 sono 2.918 (il 4,6%) i decessi per tumore della mammella attribuibili al consumo di bevande alcoliche.

Tra i 255.000 nuovi casi di tumore della mammella diagnosticati nelle donne italiane nel quinquennio 2015-2019, 5.239 (2,0%) sono risultati attribuibili al consumo moderato (Tab. 15) e 6.615 (2,6%) al consumo *elevato* di bevande alcoliche (Tab. 16). Nel complesso, quindi, 11.854 delle nuove diagnosi di tumore della mammella effettuate nel quinquennio 2015-2019 sono attribuibili al consumo di bevande alcoliche.

Discussione

Il tumore della mammella è una neoplasia frequente e interessa sempre più spesso donne giovani¹⁷. Accanto all'attività di prevenzione, che grazie agli screening oncologici ha permesso di diagnosticare precocemente la malattia e raggiungere buone sopravvivenze¹⁸, la disponibilità di nuovi farmaci ha ridotto la mortalità¹⁹. Allo stesso modo è importante lavorare anche sulla prevenzione primaria per ridurre l'incidenza della patologia.

Obiettivo di questo lavoro era provare a quantificare quanto il consumo di alcol potesse incidere su questa patologia in termini di incidenza e mortalità.

Dai risultati di questo lavoro si evince che il consumo di bevande alcoliche potrebbe essere responsabile del 4,6% dei 63.428 decessi e del 4,6% dei 255.000 casi incidenti di tumore della mammella registrati in Italia tra il 2015 e il 2019. In termini assoluti, queste percentuali si tradurrebbero in 580 decessi evitabili per anno e circa 2.400 nuove diagnosi di tumore evitabili per anno.

In particolare, lo studio mostra che un 2% dei decessi potrebbe essere attribuibile ad un consumo di alcol *moderato* (pari a circa 1-2 bicchieri di bevande alcoliche al giorno) e il 2,6% attribuibile ad un consumo *elevato* (>2 bicchieri al giorno). In termini assoluti, il lavoro ha indicato che tra il 2015 e il 2019, il consumo di alcol è stato responsabile di 2.918 morti per tumore della mammella (1.269 per un consumo *moderato* e 1.649 per un consumo *elevato*). Questi risultati sono simili a quelli calcolati da Rumgay e colleghi, che avevano stimato circa un 4,2% dei casi di tumore mammari attribuibili al consumo di alcol¹¹, ma risultano sensibilmente inferiori a quelli calcolati dallo studio GBD con valori pari a 8,5%¹².

Lo studio mostra anche una progressiva riduzione dal 2015 al 2019 della frazione attribuibile di popolazione dal 2,3% al 1,9% per il consumo *moderato* e dal 2,8% al 2,4% per il consumo *elevato* che riflette probabilmente una variazione nello stile di vita e nella cultura con una maggiore consapevolezza del rischio legato al consumo

alcolico. È importante notare come il numero di decessi attribuibili al consumo *elevato* non differisca molto da quello legato ad un consumo *moderato*. Questi risultati sono comparabili con quelli ottenuti da altri studi^{7,8} e rafforzano ulteriormente la dichiarazione dell'Organizzazione Mondiale della Sanità che non esiste una soglia minima di consumo di bevande alcoliche.

Per quanto riguarda l'incidenza, è stato applicato lo stesso valore di frazione attribuibile di popolazione anche ai 53.000 casi incidenti nell'ultimo periodo considerato: il risultato è che circa 2.400 diagnosi di tumore della mammella potevano essere evitate. Anche in questo caso la percentuale del 4,6% risulta inferiore rispetto a quella stimata in altri lavori: lo studio inglese riporta una frazione attribuibile di popolazione del 5-11%²⁰: in questo caso il numero di casi incidenti evitabili sarebbe anche superiore. Lo studio inglese riporta anche che la quasi totalità di questi casi riguarda donne giovani e in età fertile. Il motivo di un maggior effetto dell'alcol su queste donne sembra ascrivibile al fatto che nelle giovani la tossicità dell'alcol sembrerebbe più marcata e che l'etanolo stimola l'azione degli estrogeni, ormoni responsabili della crescita di quasi il 70% dei tumori mammari. L'attenzione alle giovani donne deve esser più marcata poiché anche i dati della sorveglianza PASSI in Italia confermano un consumo a maggior rischio più frequente fra i giovani e in particolar modo i giovanissimi (fra i 18-24enni la quota sfiora il 35%)²¹.

Da sottolineare anche il consumo, tra i giovanissimi, del *binge drinking* (abbuffata di alcol) che corrisponde ad un elevato consumo di Unità Alcoliche, esclusivamente o prevalentemente fuori pasto. Il fenomeno del *binge drinking* è una prerogativa soprattutto delle regioni dell'Italia settentrionale, per cui campagne mirate andrebbero focalizzate su questi target.

Questo studio, anche se fornisce dati interessanti per la comunità e per la salute pubblica, presenta alcune limitazioni. Una latenza di dieci anni tra esposizione al fattore di rischio e morte per tumore della mammella è stata utilizzata per studiare l'effetto del consumo di alcol nei 10 anni precedenti sui decessi per tumore registrati oggi. Sebbene non siamo a conoscenza di altri studi che usino questo tempo di latenza nella valutazione dell'esposizione, siamo consapevoli che questa assunzione potrebbe aver modificato i risultati del presente studio. Inoltre, i RR di mortalità sono stati applicati come proxy anche per valutare i nuovi casi incidenti attribuibili alle bevande alcoliche. Mancano, infine, dati di esposizione diversificati per fasce d'età.

Tuttavia, lo studio presenta alcune novità interessanti: l'utilizzo dei più recenti dati di esposizione ha permesso non solo di calcolare la frazione attribuibile di popolazione totale ma anche di valutare un andamento negli anni, diversificando tra consumo *moderato* e consumo *elevato*.

In conclusione, questi dati possono aiutare gli stakeholders nell'implementazione di programmi di prevenzione mirati a ridurre non solo il consumo alcolico *elevato* ma anche quello *moderato*, comunicando più efficacemente i rischi legati al consumo alcolico nella sua totalità. Anche le Associazioni dei pazienti potrebbero trarre beneficio dall'aver la disponibilità di stime sul numero di decessi e numero di nuovi casi di tumore della mammella che si potrebbe evitare o ridurre applicando una buona condotta negli stili di vita.

	2015	2016	2017	2018	2019	Totale
Numero di morti ^a	12.274	12.564	12.789	13.029	12.772	63.428
Numero di nuovi casi	48.000	50.000	51.000	53.000	53.000	255.000
ISTAT^a						
Esposti ^b	2,185	2,073	2,085	1,941	1,877	10,161
N. (%)	(17,8)	(16,5)	(16,3)	(14,9)	(14,7)	(16,0)
Population attributable fraction (%)	2,3	2,1	2,1	1,9	1,9	2,0
Numero di morti attribuibili	282	264	269	248	243	1.269
Numero di nuovi casi attribuibili	1.104	1.050	1.071	1.007	1.007	5.239

TABELLA 15. Morti per tumore della mammella e nuovi casi di tumore della mammella attribuibili a consumo alcolico moderato nelle donne: Italia 2015-2019.

a Dati di mortalità ISTAT²

b Dati ISTAT sugli stili di vita in Italia¹⁴

	2015	2016	2017	2018	2019	Totale
Numero di morti ^a	12.274	12.564	12.789	13.029	12.772	63.428
Numero di nuovi casi	48.000	50.000	51.000	53.000	53.000	255.000
Esposti ^b	1.326	1.282	1.304	1.173	1.149	6.234
N. (%)	(10,8)	(10,2)	(10,2)	(9,0)	(9,0)	(9,8)
Population attributable fraction (%)	2,8%	2,7%	2,7%	2,4%	2,4%	2,6%
Numero di morti attribuibili	344	339	345	313	307	1.649
Numero di nuovi casi attribuibili	1.344	1.350	1.377	1.272	1.272	6.615

TABELLA 16. Morti per tumore della mammella e nuovi casi di tumore della mammella attribuibili a consumo alcolico elevato nelle donne: Italia 2015-2019.

a Dati di mortalità ISTAT²

b Dati ISTAT sugli stili di vita in Italia¹⁴

BIBLIOGRAFIA

- 1 IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans., International Agency for Research on Cancer. Alcohol Consumption and Ethyl Carbamate. International Agency for Research on Cancer; 2010.
- 2 Istituto Nazionale di Statistica. Salute e sanità-cause di morte. Last accessed 28/03/2023. <https://www.istat.it/it/dati-analisi-e-prodotti/banche-dati/statbase>
- 3 Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol and Alcoholism*. 2012;47: 204-212. doi:10.1093/alcalc/ags011
- 4 Singletary KW, Gapstur SM. Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA*. 2001;286: 2143-2151. doi:10.1001/JAMA.286.17.2143
- 5 Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Preventive Medicine*. 2004;38: 613-619. doi: 10.1016/j.ypmed.2003.11.027
- 6 Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V et al. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: A comprehensive dose-response meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 2015;112:580-593. doi:10.1038/bjc.2014.579
- 7 Rovira P, Rehm J. Estimation of cancers caused by light to moderate alcohol consumption in the European Union. *European Journal of Public Health*. 2021;31:591-596. doi:10.1093/eurpub/ckaa236
- 8 Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V et al. Light alcohol drinking and cancer: A meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2013;24:301-308. doi:10.1093/annonc/mds3377
- 9 World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Diet, nutrition, physical activity and breast cancer, Revision 2018. Available at <https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Breast-cancer-report.pdf>
- 10 Surma S, WiDceK A. Alcohol and health. Is regular drinking of small doses of alcohol really good for your health?. *Arch Med Sci Atheroscler Dis*. 2022;7:e49-e59. Published 2022 Aug 8. doi:10.5114/amsad/150319
- 11 Rumgay H, Shield K, Charvat H, Ferrari P, Sornpaisarn B, Obot I, et al. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study. *Lancet Oncology*. 2021; 22:1071-80. DOI:[https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00279-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00279-5)
- 12 Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Study 2019 (GBD 2019) Results. Seattle, United States: Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME), 2020. Available from <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>. last accessed 27/03/2023
- 13 AIOM- AIRTUM- Fondazione AIOM- PASSI- Passi d'Argento- SIAPEC-IAP. I numeri del cancro in Italia 2019. Intermedia Editore, Brescia.
- 14 Istituto Nazionale di Statistica. Il consumo di alcool in Italia. June 2020. https://www.istat.it/it/files//2020/06/tavole_consumo_di_alcol_2019.xls. Last accessed 27/03/2023.
- 15 U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. Dietary Guidelines for Americans, 2020-2025. 9th Edition. December 2020. Available at [DietaryGuidelines.gov](https://www.dietaryguidelines.gov).
- 16 Ministero della Salute LIBRO BIANCO. Informare, educare, curare: verso un modello partecipativo ed integrato dell'alcolologia italiana. Gruppo Redazionale per il Tavolo Tecnico di lavoro sull'Alcol
- 17 Desreux JAC. Breast cancer screening in young women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Nov;230:208-211.
- 18 Coleman C. Early Detection and Screening for Breast Cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2017 May;33(2):141-155.
- 19 Masoud V, Pagès G. Targeted therapies in breast cancer: New challenges to fight against resistance. *World J Clin Oncol*. 2017 Apr 10;8(2):120-134.
- 20 Sinclair J, McCann M, Sheldon E, Gordon I, Brierty-Jones L, Copson E. The acceptability of addressing alcohol consumption as a modifiable risk factor for breast cancer: a mixed method study within breast screening services and symptomatic breast clinics. *BMJ Open*. 2019 Jun 17;9(6):e027371.
- 21 Istituto Superiore di Santià. <https://www.epicentro.iss.it/passi/dati/alcol#dati>. Last accessed 14/09/2023.

4.3 Inquinamento atmosferico e prevenzione del cancro: un confronto tra gli obiettivi dell'OMS e i limiti italiani di legge

Paolo Vineis

Imperial College, London

L'inquinamento atmosferico è una causa di morti premature e, in particolare, di cancro del polmone. Secondo il contributo più recente¹, in Italia più di 72.000 decessi (11,7% del totale) sono ascrivibili ogni anno a livelli medi di PM2.5 superiori a 5 microgrammi/m³ (corrispondenti alla linea guida WHO del 2021) (stime per il periodo 2016-2019). Di questi, più di 39.000 sono stati stimati nelle regioni della Pianura Padana, e più di 10.000 nelle 6 città italiane con una popolazione maggiore di 500.000 abitanti. L'inquinamento atmosferico interagisce con le temperature elevate, in particolare le ondate di calore, nell'aumentare la mortalità¹. Il particolato fine è ritenuto unanimemente dannoso per la salute; l'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro l'ha classificato come cancerogeno per l'uomo con sufficienti indizi². Esso penetra in profondità in diversi organi, a partire dal polmone, causando malattie cardiovascolari e respiratorie.

Il particolato rappresenta la parte solida dell'aerosol atmosferico, e viene originato sia per emissione diretta (particelle primarie), che per reazione nell'atmosfera di composti chimici quali ossidi di azoto e zolfo, ammoniaca e composti organici (particelle secondarie). Le fonti antropiche delle polveri primarie nelle aree urbane sono dovute, principalmente, al traffico veicolare (in particolare, le emissioni dei motori diesel e dei ciclomotori), alla combustione della legna e dei suoi derivati, e alle emissioni di origine industriale. A queste si vanno ad aggiungere le emissioni di origine secondaria, ossia quelle che si formano per reazione chimico-fisica in atmosfera. Rilevante in questo senso, tra gli altri, il ruolo delle emissioni in agricoltura e negli allevamenti, attraverso la liberazione di ammoniaca che rappresenta uno dei principali precursori del particolato secondario, che in alcune aree supera quantitativamente la quota del particolato primario.

Uno studio recente particolarmente convincente sulla cancerogenicità del particolato è stato condotto dal gruppo di Swanton e colleghi. Esso ha mostrato che in tre coorti di popolazione (in UK, Sud Corea e Taiwan) il rischio di tumori polmonari caratterizzati da mutazioni EGFR era associato in maniera significativa con i livelli di PM2.5 (Fig. 32)³. Gli autori hanno ipotizzato che questa associazione potesse essere spiegata da un ruolo promovente di PM2.5 (secondo la teoria della cancerogenesi detta "iniziazione-promozione", dove le mutazioni EGFR costituivano nello studio la componente della iniziazione). Per studiare il ruolo promovente di PM2.5, hanno condotto una serie di indagini sperimentali in topi, mostrando che PM2.5 induceva un flusso di macrofagi nei polmoni e un aumento dell'interleuchina-1beta, cioè una reazione infiammatoria.

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha rilasciato ripetuti aggiornamenti delle linee guida per la qualità dell'aria, l'ultimo dei quali è del Settembre 2021⁴. In esso i limiti raccomandati per il PM2.5 sono passati da 10 a 5 microgrammi per metro cubo. Analoghi cambiamenti sono stati proposti per PM10 (da 20 a 15 microg/m³)

e, in misura ancora maggiore, per NO₂ (da 40 a 10 microg/m³). Nell'Ottobre 2022 la Commissione Europea ha proposto una nuova Direttiva per allinearsi con le linee guida OMS e per mirare al raggiungimento dell'ambizioso obiettivo di "inquinamento zero" fissato dalla Commissione per il 2050, che prevederebbe tra l'altro la riduzione del numero di morti premature attribuibili al particolato fine del 55% al 2030, rispetto al 2005 (<https://www.eea.europa.eu/publications/air-quality-in-europe-2022/health-impacts-of-air-pollution>). Nel 2021, il 97% della popolazione residente in aree urbane dell'Unione Europea è stata esposta a livelli di PM_{2.5} superiori ai limiti raccomandati dalle ultime linee guida OMS⁵. La Direttiva europea è in corso di negoziazione. La normativa italiana prevede attualmente un valore medio massimo annuale per il PM_{2.5} di 25 microg/m³. La Figura 33 mostra che l'Italia, e in particolare la Pianura Padana, presenta tra i livelli più alti di inquinamento da particolato in Europa.

Un aspetto importante che va considerato nell'affrontare il problema dell'inquinamento atmosferico è che la sua riduzione contribuisce non solo al miglioramento della salute e alla prevenzione di un numero elevato di malattie e morti, ma anche alla mitigazione del cambiamento climatico, di cui l'inquinamento atmosferico è una causa^{6, 7, 8}.

Purtroppo, la sensibilità politica su questi temi in Italia è molto limitata. Nel 2023 quattro regioni italiane (tutte nella pianura padana, cioè l'area più affetta dall'inquinamento) si sono opposte alla revisione della direttiva UE sulla qualità dell'aria, chiedendo valori limite degli inquinanti meno stringenti rispetto a quanto proposto dalla UE, e una deroga temporale. L'Italia (e le regioni in questione) rischia di rimanere indietro nella lotta al cambiamento climatico e all'inquinamento ambientale che è stata avviata dalla Commissione Europea con il Green Deal e le iniziative ad esso legate⁹.

Ringraziamenti

Ringrazio Andrea Ranzi, ARPA Regione Emilia-Romagna, Modena, per gli utili suggerimenti.

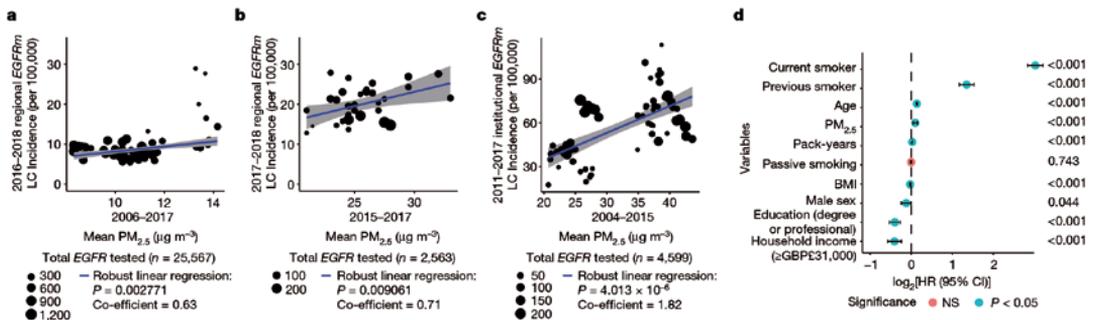
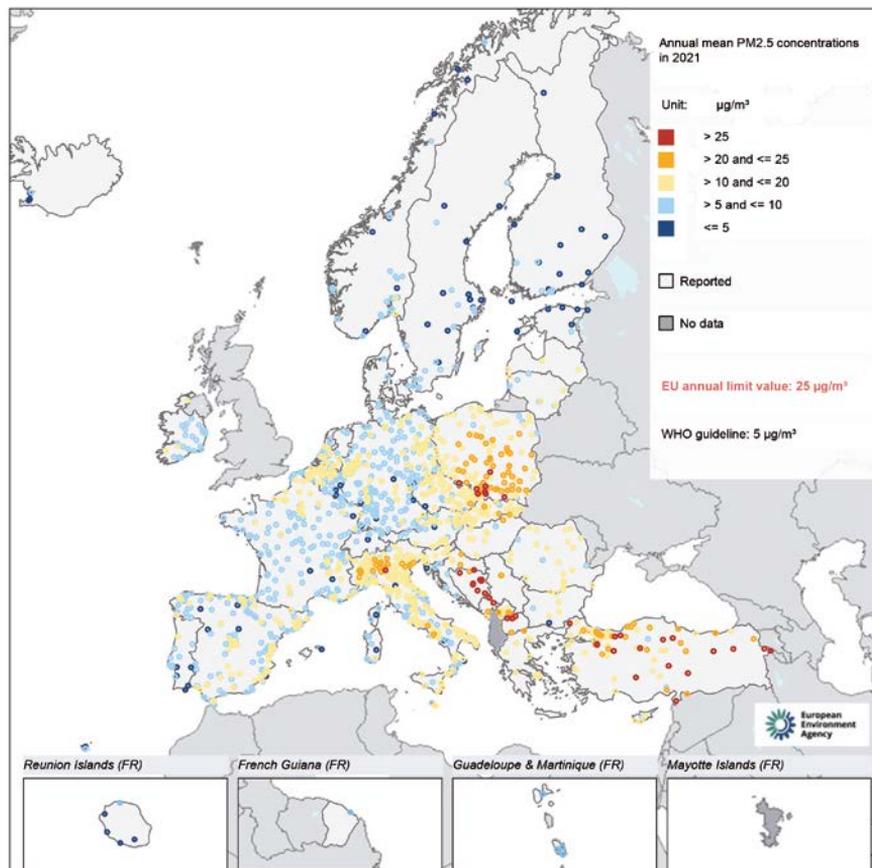


FIGURA 32. Correlazione tra incidenza di tumori polmonari EGFR-mutati e concentrazioni medie di PM_{2.5} in tre studi di popolazione (a=UK, b=Sud Corea; c=Taiwan; d=relazione tra rischio di cancro del polmone EGFRm e diverse covariate in UK Biobank)[ref. 3]

FIGURA 33.
Concentrazioni
media annue di
PM2.5 nel 2021 in
relazione al valore
limite annuo EU
e ai livelli delle
linee guida WHO
(ref 5)



BIBLIOGRAFIA

1. Stafoggia M, de' Donato F, Ancona C, Ranzi A, Michelozzi P. Health impact of air pollution and air temperature in Italy: evidence for policy actions. In de' Donato F et al, Climate change and health - the importance of health co-benefits in mitigation policies. *Epidemiologia e Prevenzione* 47 (3): 22-31 (2023)
2. Loomis D, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Baan R, Mattock H, Straif K; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group IARC. The carcinogenicity of outdoor air pollution. *Lancet Oncol.* 2013 Dec;14(13):1262-3. doi: 10.1016/s1470-2045(13)70487-x.
3. Hill et al, Lung adenocarcinoma promotion by air pollutants. *Nature* 616: 159-167 (2023)
4. WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide. World Health Organization, Geneva (2021) <https://apps.who.int/iris/handle/10665/345329>.
5. European Environmental Agency - Europe's air quality status 2023. <https://www.eea.europa.eu/publications/europes-air-quality-status-2023>
6. Hamilton I, Kennard H, McGushin A, Höglund-Isaksson L, Kiesewetter G, Lott M, Milner J, Purohit P, Rafaj P, Sharma R, Springmann M, Woodcock J, Watts N. The public health implications of the Paris Agreement: a modelling study. *Lancet Planet Health.* 2021 Feb;5(2):e74-e83. doi: 10.1016/S2542-5196(20)30249-7.
7. de' Donato F, Alfano R, Michelozzi P, Vineis P. Climate change and health - the importance of health co-benefits in mitigation policies. *Epidemiologia e Prevenzione* 47 (3): 1-48 (2023)
8. Consiglio Superiore di Sanità - "Policy of health co-benefits of climate change mitigation" https://www.pnrr.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_3283_0_alleg.pdf
9. Marieni A, Vineis P. Green Deal. Treccani, 2023 (in stampa)

4.4 Diritto all'Oblio oncologico

A cura di Fondazione AIOM

Vari fattori impattano sulla prevalenza delle patologie oncologiche. Ruolo rilevante è sostenuto dall'aumento della durata della vita media, dal momento che la senescenza è uno dei principali responsabili dell'aumento di incidenza, essendo la patologia oncologica presente in percentuale maggiore all'avanzare dell'età. Ruolo altrettanto importante è dato, però, anche dall'aumento della sopravvivenza dopo la diagnosi di una patologia oncologica. I miglioramenti diagnostici, soprattutto nell'ambito delle conoscenze di biologia molecolare, consentono una stadiazione più accurata cui segue un trattamento più mirato e con maggiori probabilità di risultato. La diffusione degli screening, purtroppo interrottasi in parte nel periodo della pandemia, consente una diagnosi più precoce con un conseguente incremento dell'indice terapeutico. I miglioramenti dei trattamenti e la diffusione della multidisciplinarietà consentono, inoltre, una migliore strategia terapeutica con miglioramento dei risultati a lungo termine.

Tutti questi aspetti fanno sì che il numero di soggetti vivi dopo una diagnosi di cancro sia stato, negli ultimi anni, sempre in incremento. I dati del 2020, gli ultimi con una qualche rilevanza statistica, dal momento che gli anni della pandemia non consentono una corretta stima dell'incidenza (che è uno dei fattori della prevalenza), evidenziano una prevalenza di oltre 3 milioni e seicentomila pazienti, circa il 37% in più di quanto osservato solo 10 anni prima. In particolare, l'aumento è stato nel numero di soggetti vivi a 10 o 15 anni dalla diagnosi e circa 2,4 milioni di soggetti sono vivi ad oltre 15 anni dalla diagnosi. Si stima che il numero di persone che vivono dopo una diagnosi di cancro aumenti di circa il 3% all'anno in Italia. Ma chi sono questi pazienti?

I maggiori incrementi in 10 anni si sono osservati per il tumore alla prostata (+85%) e per i tumori della tiroide (+79%); i pazienti vivi oltre 20 anni dopo la diagnosi sono incrementati del 45%.

Schematicamente possiamo suddividere i prevalenti in almeno 5 categorie:

- I soggetti in fase acuta, che sono comprensivi sia dei soggetti con diagnosi recente che dei soggetti che, dopo un trattamento primario, abbiano sperimentato una fase di remissione e successivamente una recidiva della malattia.
- I soggetti in fase terminale di malattia, in cui i trattamenti attivi contro la neoplasia non hanno più efficacia e devono essere sottoposti solo a trattamenti sintomatici con lo scopo di migliorare la qualità della vita.
- I soggetti in cui la malattia sia cronicizzata, grazie agli avanzamenti terapeutici, in cui è presente una malattia in fase attiva ma la stessa è sotto controllo con i trattamenti, che consentono sopravvivenze lunghe e qualità di vita adeguata pur se con persistenza della malattia.
- I soggetti lungosopravvivenenti, che non presentano malattia ma in cui il tempo dalla diagnosi è ancora troppo breve per poter ipotizzare una guarigione.
- L'ultimo gruppo da analizzare è quello dei pazienti guariti dal cancro.

Il termine "guarito" in oncologia è stato spesso sottoutilizzato preferendogli termini come lungosopravvivenente o, addirittura, sopravvissuto. In realtà si conosce da

tempo che esistono dei pazienti che possono, con ragionevole probabilità, essere considerati guariti. In particolare, si assume che un paziente che abbia avuto una pregressa patologia oncologica sia da considerare guarito quando il suo rischio di morte risulta sovrapponibile al rischio di morte di soggetti di pari età e pari sesso, non determinando più la patologia oncologica un eccesso di mortalità rispetto alla popolazione generale. Ovviamente questo è un concetto statistico e non è possibile con certezza assoluta definire che il singolo soggetto non possa, in realtà, morire per la patologia oncologica ma, con certezza statistica, la sua probabilità di morire per qualunque causa, compresa quella oncologica, non è superiore a quella di chiunque altro.

Posto quindi che è possibile definire una condizione di guarigione per il paziente oncologico, appare importante definire come essa possa essere calcolata.

Due sono gli strumenti che possono essere utili in questa analisi, la frazione di guarigione, cioè il numero di pazienti affetta da quella patologia che non morirà per la patologia, ed il tempo alla guarigione, cioè il tempo necessario perché, nella media dei soggetti con pregressa diagnosi, la patologia oncologica non determini rischio di morte aggiuntiva.

Come sempre, quando interviene la statistica il dato andrebbe analizzato per singole fasce di età. Infatti, in un soggetto più anziano le cause di mortalità competitiva, determinate da altre patologie tipiche dell'avanzare dell'età, sono talmente numerose che superano il rischio di mortalità per cancro. Diversamente può avvenire per un soggetto in più giovane età. Esistono, però, delle patologie in cui la frazione di guarigione è così elevata ed il tempo alla guarigione così breve che, oltre ogni ragionevole dubbio, il paziente può essere considerato guarito trascorso un certo tempo dalla diagnosi, essendo il rischio di mortalità aggiuntiva così basso da non essere rilevante anche in assenza di mortalità competitiva. In più il rischio di morte per la patologia oncologica è influenzato, oltre che dalla tipologia di neoplasia, dallo stadio alla diagnosi e dalla disponibilità di trattamenti curativi.

Le frazioni di cura variano da oltre il 90% per i pazienti di età inferiore ai 45 anni con tumori della tiroide e del testicolo a meno del 10% per i tumori del fegato e tumori del pancreas di tutte le età. La sopravvivenza condizionata a 5 o 10 anni superiore al 95% è stata raggiunta in meno di 10 anni da pazienti con tumori dello stomaco, del colon-retto, del pancreas, del corpo dell'utero e della cervice uterina, per i tumori cerebrali ed il linfoma di Hodgkin. Per i pazienti con cancro al seno, la sopravvivenza condizionata a 5 e 10 anni risulta superiore al 95% dopo 19 e 25 anni, rispettivamente, e sono necessari 15 e 18 anni per i pazienti con cancro alla prostata. Peraltro, gli indicatori epidemiologici di "cura del cancro" si basano sull'osservazione che tra i pazienti con quasi tutti i tipi/siti di cancro, il rischio di morte è maggiore nei primi due anni successivi alla diagnosi, per poi diminuire progressivamente. Per molti malati di cancro (ad es. colon-retto, stomaco), l'eccesso di rischio di morte per cancro diventa trascurabile dopo pochi anni, raggiungendo un'aspettativa di vita simile a quella della popolazione generale di età e sesso comparabili. Per altri pazienti (ad es. quelli con diagnosi di cancro al seno, alla vescica o alla prostata) il rischio eccessivo di morte per cancro diminuisce nel tempo ma persiste per molti anni, anche se vale la pena sottolineare che la maggior parte dei pazienti non morirà a causa del cancro.

Per ogni patologia oncologica andrebbero, quindi, definiti tempi completamente differenti per definire un soggetto guarito ma, nella stragrande maggioranza dei casi un soggetto che sia libero da malattia oltre i dieci anni dal termine del trattamento può, in assenza di recidiva, essere considerato realmente guarito. Per molti malati di cancro, l'eccesso di rischio di morte è diventato lo stesso della popolazione generale entro 5-10 anni dalla diagnosi. Fanno eccezione a questa regola alcune neoplasie in cui il tempo di guarigione è più lungo e tutte le neoplasie insorte nell'età infantile ed adolescenziale, in cui tale tempo può essere ragionevolmente ridotto a cinque anni.

Il fatto che un soggetto che ha avuto una patologia oncologica possa essere considerato guarito rappresenta un radicale cambiamento di paradigma: da "cancro male incurabile" a "cancro unica patologia cronica da cui si può guarire"; non necessariamente "si guarisce", questo purtroppo non è ancora il caso, e difficilmente lo sarà in assoluto in futuro, bensì "si può guarire". Questo cambio di paradigma può diventare anche un elemento motivante per l'adesione agli screening, una volta che si sia compreso che la guarigione è tanto più facile quanto più precoce è la diagnosi, e per la compliance ai trattamenti che hanno un riscontro scientificamente provato di efficacia. La definizione di paziente oncologico guarito può quindi avere anche un ruolo di sanità pubblica.

Sebbene il paziente oncologico possa quindi giungere ad un punto in cui può essere considerato guarito dal punto di vista medico, questo spesso non corrisponde ad una guarigione giuridica e sociale, per cui rischia di rimanere un "guarito malato" anziché un "malato guarito".

Il paziente oncologico guarito rischia di incontrare difficoltà nella sua vita quotidiana quando, ad esempio, cerchi di stipulare una assicurazione sulla vita o richieda un mutuo od un finanziamento bancario per avviare una attività. Meno difficoltà, o quanto meno non difficoltà esplicite, incontra nel mondo del reinserimento lavorativo, ma la situazione professionale delle persone con diagnosi di cancro ha dimostrato di deteriorarsi considerevolmente due anni dopo la diagnosi. Può inoltre avere un più impegnativo percorso quando decida di iniziare un percorso di adozione, sebbene non ci sia alcuna norma che controindichi l'adozione neppure a pazienti che non è possibile dichiarare guariti, in assenza di un rischio di morte immediata. La problematica presenta quindi alcuni aspetti culturali che richiedono la necessità di una informazione per tutti i cittadini e, spesso, anche per la classe medica e di una formazione per taluni operatori, quali ad esempio i magistrati, sul problema, ma può avere impatti reali nel mondo assicurativo e bancario. In effetti, una precedente diagnosi di cancro è ancora considerata equivalente a un'aspettativa di vita più povera e lo stigma rimane, indipendentemente dalle condizioni effettive della cura o alla cronicizzazione della malattia cronica.

Proprio sulla base di queste difficoltà, alcuni Stati Europei hanno promulgato delle leggi ad hoc per definire i termini secondo i quali le compagnie assicurative possono richiedere informazioni circa una pregressa patologia oncologica. Capostipite di questo percorso è stata la Francia che ha dapprima, nel 2015, stilato un protocollo con le Società assicuratrici che escludeva la possibilità di richiedere informazioni circa il passato oncologico di pazienti liberi da malattia da dieci anni, se la malattia era insorta in età adulta, o 5 anni in caso di patologia insorta in soggetti minorenni. Dopo circa due anni questo protocollo è stato sostituito da una legge a cui sono state allegate tabelle

per definire anche le situazioni in cui il tempo dalla diagnosi per limitare la richiesta di informazioni debba essere addirittura inferiore a quanto previsto dalla normativa generale sulla base del tipo di patologia e dello stadio alla diagnosi.

La Francia è poi stata seguita dal Lussemburgo, dal Belgio, dall'Olanda, che hanno promulgato leggi simili e, successivamente, dal Portogallo, nella cui legge, estesa anche ad altre patologie croniche, è vietato anche di richiedere informazioni per una patologia in cui non si sia ancora raggiunta la guarigione ma si sia mitigato il rischio, aprendo quindi la strada ad una futura gestione dei cronici. Da ultimo la Francia ha promulgato un'altra legge che prevede sanzioni per le compagnie assicuratrici che non rispettino quanto previsto dalla precedente normativa. Recentemente, nel corso del 2022, anche la Romania ha promulgato una legge su tali aspetti e la Spagna si appresta a farlo.

Infine, la risoluzione del Parlamento Europeo del 16 febbraio 2022 su "Rafforzare l'Europa nella lotta contro il cancro – verso una strategia globale e coordinata" invita gli Stati membri a promuovere la permanenza sul lavoro dei sopravvissuti al cancro, la capacità di tornare al lavoro e migliorare il reinserimento nelle attività sociali e nel mercato del lavoro, nonché a favorire misure per la loro riabilitazione. Invita inoltre tutti gli Stati membri a garantire a tutti i pazienti europei il diritto all'oblio 10 anni dopo la fine del trattamento e fino a cinque anni dopo la fine del trattamento per i pazienti la cui diagnosi è stata fatta prima dell'età di 18 anni.

Nel febbraio 2022 la Commissione Europea nell'ambito del piano oncologico europeo ha quindi auspicato che tutti gli stati membri si dotino di una legge sul "Diritto all'Oblio Oncologico"; e non limitandosi a esplicitare tale concetto auspica che ciò avvenga entro il 2025.

In Italia il tema è stato sollevato già da anni. Nel 2005 FAVO aveva effettuato una richiesta all'Europa per una legge sul Diritto all'Oblio Oncologico. Dopo anni di silenzio nel novembre del 2021 diversi attori (ROPI, AIOM, Fondazione AIOM, Fondazione Veronesi) hanno sviluppato il tema con simposi WEB, incontri alla Camera dei Deputati, articoli di stampa. Su tale base Fondazione AIOM ha deciso di lanciare una campagna di raccolta firme a sostegno della proposta di una legge sul Diritto all'Oblio Oncologico, accompagnata da una campagna social per diffondere la conoscenza del problema della discriminazione del paziente oncologico guarito a tutta la cittadinanza. A tale campagna hanno aderito diverse società scientifiche, associazioni di pazienti e di cittadini e sono state raccolte oltre 107.000 firme in circa 18 mesi. L'obiettivo della campagna era raccogliere almeno 100.000 firme per rivolgersi alle Istituzioni per la promulgazione di una legge. La campagna è stata corredata da un sito web (dirittoallobliotumori.org) e da uno slogan "Io non sono il mio tumore" e sono state realizzate delle camminate non competitive a sostegno della stessa.

Nel frattempo, sono state presentate diverse proposte di legge, la prima nel Febbraio 2022, da parte di esponenti politici di tutti i partiti presenti nel Parlamento. Alla fine di Giugno 2022, 4 proposte di legge sono state unificate per la discussione in commissione ma la precoce caduta del governo nel luglio 2022 le ha fatte decadere. Con l'avvento della nuova legislatura sono state presentate 9 proposte di legge parlamentari ed una proposta di legge da parte del CNEL. Queste 10 proposte sono state unificate in un unico testo che è stato discusso alla camera dei Deputati il 28 Luglio 2023 e che ha avuto l'approvazione con 281 voti favorevoli e nessun voto contrario. La speranza

è che il percorso in Senato si svolga rapidamente e che la coesione delle diverse forze politiche dimostrata alla Camera si confermi, in modo da avere rapidamente una legge sul Diritto all'Obligo Oncologico anche nel nostro Paese.

La Legge approvata alla Camera prevede il divieto di richiedere informazioni circa una pregressa patologia oncologica dopo 10 anni dal termine dei trattamenti in assenza di recidiva di malattia in questo periodo. Per i pazienti in cui la diagnosi sia antecedente ai 21 anni di età tale limite è ridotto a 5 anni. La legge non tutela solo nei rapporti con gli istituti Bancari e con le Compagnie di Assicurazioni ma anche in sede concorsuale, qualora sia prevista un'idoneità fisica e nell'ambito dei procedimenti di adozione. Risulta, pertanto, una legge più avanzata rispetto a quanto presente negli altri Stati che se ne sono, fino ad ora, dotati.

È inoltre previsto che, con procedure da definire attraverso un tavolo tecnico del Ministero della Salute, vengano istituite tabelle che consentano di ridurre ulteriormente questi tempi in base alla differente patologia oncologica.

Stamo quindi, finalmente, arrivando alla definizione di una Legge etica, di una Legge di civiltà che migliori il reinserimento alla vita attiva dei soggetti che hanno superato la patologia oncologica.

Ulteriori sforzi saranno necessari, una volta definito questo fondamentale "paletto" per migliorare i diritti dei soggetti con malattia cronica, particolarmente per quanto riguarda la riabilitazione fisica e psicologica ed il reinserimento nel mondo lavorativo o, comunque, nella vita attiva.

Di seguito, alcuni numeri per superare le perplessità delle Compagnie Assicuratrici e degli Istituti Bancari. Nella globalità dei pazienti prevalenti, i pazienti vivi oltre 10 anni dalla diagnosi sono, sulla base dei dati AIOM-AIRTUM del 2020, 1.411.177. Non tutti questi pazienti presentano le caratteristiche per poter definire un diritto all'oblio, che non prevede solo il tempo intercorso dalla diagnosi ma anche l'assenza di recidiva ed il termine dei trattamenti, sempre in assenza di malattia, da almeno 10 anni. Di questo milione e quattrocentomila persone, considerando la frazione di guarigione e il tempo alla cura, i candidati a morire per la malattia sono compresi tra 60.251 e 214.363 a secondo della tipologia di calcolo, cioè tra il 4 ed il 15%. Nella realtà, però, la maggior parte di questi pazienti che moriranno per la malattia non appartiene al gruppo di pazienti liberi da malattia e con trattamento sospeso da almeno 10 anni essendo le recidive tardive, dopo i 10 anni, sostanzialmente minimali, bensì al gruppo di pazienti che sono recidivati in precedenza e che hanno cronicizzato la malattia con un trattamento tuttora in atto. La definizione di assenza di malattia e trattamento da 10 anni esclude quindi la quasi globalità dei pazienti a residuo rischio di morte dal conteggio dei soggetti in cui il diritto all'oblio è applicabile. Occorre inoltre segnalare che una grossa parte dei soggetti che hanno avuto la patologia in età adulta raggiunge i dieci anni dalla fine del trattamento in una età in cui il rischio di morte è elevato per qualunque soggetto. Inoltre, dal momento che i pazienti oncologici sono sottoposti ad esami di controllo in maniera più assidua rispetto alla popolazione generale, gli stessi potrebbero ridurre il rischio di morte per altre patologie, perché verranno diagnosticate in fasi più iniziali le stesse patologie con migliori possibilità di risultato terapeutico, ed arrivare quindi ad avere addirittura una sopravvivenza superiore al resto della popolazione.

Discorso a parte è quello dei soggetti che hanno avuto la patologia tumorale in età infantile ed adolescenziale, situazione in cui la frazione di guarigione è molto più elevata per molte patologie, il tempo alla guarigione più breve e la sopravvivenza condizionata al rischio di morte per la patologia o in tempi molto brevi oppure completamente assente. Questi soggetti sono proprio quelli che, guariti dal cancro e avendo davanti a sé una lunga vita, potranno richiedere l'accesso ai servizi assicurativi e bancari per costruire il proprio futuro e non dovrebbero essere discriminati per un "incidente di percorso" che hanno completamente lasciato alle spalle.

Una volta ottenuta la Legge #iononsonoilmiotumore resterà come uno slogan nell'attività di Fondazione AIOM a tutela di tutti i pazienti oncologici.

BIBLIOGRAFIA

I numeri del cancro 2021 AIOM-Registri Tumori Italiani-SIA-PEC-PASSI-PASSI D'ARGENTO-ONS-Fondazione AIOM

S. Guzzinati et al. Characteristics of people living in Italy after a cancer diagnosis in 2010 and projections to 2020. *BMC Cancer* (2018) 18:169

L. Dal Maso et al. Long-term survival, prevalence, and cure of cancer: a population-based estimation for 818 902 Italian

patients and 26 cancer types. *Annals of Oncology* 25: 2251–2260, 2014

P. Tralongo et al. Major patterns of cancer cure: Clinical implications. *Eur J Cancer Care*. 2019;28:e13139.

O. Boussaria et al. A new approach to estimate time-to-cure from cancer registries data. *Cancer Epidemiology* 53 (2018) 72–80

4.5 Molecular Tumor Board

Gianpiero Fasola¹, Antonio Russo²

¹Direttore Dipartimento aziendale di Area Oncologica, Direttore SOC di Oncologia Presidio Ospedaliero Universitario Santa Maria della Misericordia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine - gianpiero.fasola@asufc.sanita.fvg.it

²Dipartimento di Oncologia, UOC Oncologia Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Paolo Giaccone, Palermo - antonio.russo@usa.net

Un nuovo approccio al trattamento

Uno dei più grandi progressi dell'oncologia moderna è l'evoluzione delle potenzialità prognostiche e predittive su base molecolare¹.

L'innovazione rappresentata dalle nuove tecnologie di sequenziamento e dalla crescente disponibilità di farmaci target apre nuove speranze per i pazienti, ma rappresenta al tempo stesso una sfida per i clinici e per il Sistema. I professionisti devono tenere il passo con il volume delle conoscenze, che aumentano considerevolmente ogni anno. I Sistemi sanitari devono prepararsi ad alcuni cambiamenti organizzativi e a gestire le conseguenze di questa innovazione^{2,3}.

Il nuovo “modello agnostico”, che identifica la terapia sulla base della presenza o meno di uno specifico biomarcatore, e non più unicamente sull'istologia del tumore, presenta delle complessità nella raccolta delle evidenze cliniche sull'efficacia di un farmaco e sta modificando le modalità di sviluppo degli studi clinici. Il gap temporale per la raccolta di dati che portano un biomarcatore da un livello ESCAT II (investigational) a un livello I (ready for routine use)⁴ può implicare la perdita di opportunità per pazienti oncologici che hanno concluso le linee terapeutiche standard.

In questo contesto di veloce innovazione, la gestione della complessità è cruciale per cercare di garantire le migliori opzioni terapeutiche ai pazienti ed al contempo mantenere la sostenibilità del sistema. L'organismo individuato per far fronte a queste necessità è il Molecular Tumor Board (MTB), gruppo interdisciplinare di nuovo conio che coinvolge alcuni professionisti chiave nel percorso diagnostico-terapeutico del paziente oncologico.⁵⁻⁷ Il percorso che porta alla consultazione del MTB prevede che la richiesta di profilazione genomica venga avanzata secondo specifici criteri clinici di selezione dei pazienti da parte dei gruppi oncologici multidisciplinari (GOM) presenti a livello di ogni singola rete oncologica regionale (ROR) (Figura 34).^{8,9} L'obiettivo è orientare in modo appropriato i pazienti al sequenziamento genomico esteso, interpretare profili molecolari complessi e formulare una consulenza su un eventuale approccio terapeutico, che comprenda anche l'utilizzo di farmaci *off label* o il riferimento del paziente a studi clinici attivi.

Linee guida, delibere regionali: un quadro variegato

Mentre gli obiettivi di questi gruppi sono generalmente condivisi, le modalità per raggiungerli non sempre lo sono: i criteri di selezione dei casi, le caratteristiche dei pannelli NGS (next generation sequencing) da utilizzare per la profilazione molecolare, la composizione e il ruolo all'interno dei Sistemi Sanitari Regionali sono stati interpretati diversamente sul territorio nazionale.

Fino al 2023 non erano disponibili indicazioni normative nazionali che definissero univocamente le modalità istitutive dei MTB: in questo contesto, alcune regioni si sono mosse autonomamente per dare risposta ai bisogni clinici ed organizzativi emergenti. La Regione del Veneto nel 2019 ha istituito formalmente il primo MTB regionale, seguita da Toscana, Liguria, Campania nel 2020, Piemonte-Val d'Aosta e Sicilia nel 2021 e Puglia nel 2022.¹⁰ Oltre a quelli regionali, MTB di singolo centro sono nati in altri Ospedali, in particolare all'interno degli IRCCS (es. Regina Elena a Roma, Istituto Nazionale Tumori a Milano).

La composizione del MTB prevista nei decreti rintracciabili nei siti istituzionali delle diverse regioni varia nella numerosità e nei profili professionali coinvolti. Talvolta il MTB ha un numero di professionisti che supera le 20 unità, coinvolgendo anche figure dirigenziali di alto livello (es., Direttori Sanitari, Coordinatori scientifici, Coordinatori di Rete Oncologica) e rappresentanti delle Associazioni dei pazienti o dei Comitati Bioetici.

In alcuni casi il ruolo del MTB non è solo clinico, ma anche di supporto alle Istituzioni nella definizione di modelli organizzativi, dei PDTA o delle tariffe e nel monitoraggio della qualità attraverso l'identificazione di indicatori. Considerate le differenze nella numerosità, composizione e responsabilità attribuite, non è sempre facile immaginare come si collochi il tempo dedicato alla discussione clinica dei casi e quali professionisti siano più direttamente coinvolti.

La tendenza prevalente a limitare l'istituzione del MTB ad un unico livello, regionale, e ad un solo gruppo che gestisca tutta la casistica di una regione avrebbe naturalmente impatti molto diversi a seconda del bacino di afferenza (Lombardia, Veneto ed

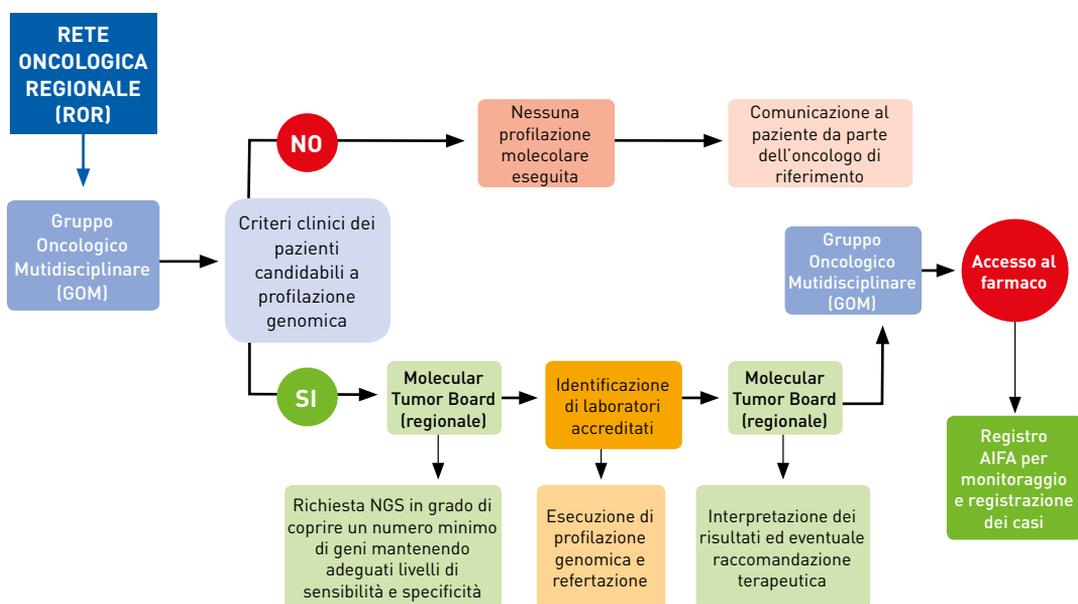


FIGURA 34. Percorso che porta alla consultazione del MTB.

Emilia Romagna ad esempio hanno caratteristiche non assimilabili a quelle di Abruzzo, Marche o Basilicata).

A Febbraio 2022 è stata condotta una survey nazionale che ha coinvolto più di 100 Direttori di Struttura di oncologia medica con l'obiettivo di delineare meglio la situazione in Italia.¹¹ Le domande hanno esplorato due temi principali: il grado di diffusione, implementazione e le implicazioni sulla pratica clinica delle tecnologie NGS e il livello di diffusione, implementazione nonché le attività dei MTB.

Dai dati raccolti emerge un quadro eterogeneo sia nella diffusione delle tecnologie NGS (quasi la metà dei rispondenti aveva dichiarato che non vengono utilizzate) sia, tra coloro che aveva già adottato NGS per le analisi, nella natura ed estensione dei pannelli impiegati (pan-tumorali o specifici, da meno di 20 geni a più di 50). Anche la situazione degli MTB risultava variegata: più di un terzo dei partecipanti riportava di non avere accesso ad un MTB, altri invece facevano riferimento a MTB istituiti a livelli molto diversi (regionali, di rete o di singolo centro). Un interessante dato emerso ha evidenziato che solo una piccola percentuale di professionisti, tra quelli che avevano accesso ad un MTB, riferiva i casi in maniera routinaria (circa il 24%). La maggior parte riportava di non aver avuto ancora la necessità di una consulenza; quasi un terzo infine dichiarava che l'organizzazione dei MTB nel proprio contesto regionale non era rispondente alle esigenze cliniche.

Questo lavoro ha fatto emergere ancor più la necessità di analizzare meglio le complessità legate all'implementazione dell'oncologia di precisione nei contesti aziendali e regionali. Si tratta di una innovazione che apre nuovi scenari, ma il cui impatto nella pratica clinica e nel Sistema richiede probabilmente di essere valutato per consentire una diffusione omogenea ed una gestione efficace delle attività.

Le indicazioni normative nazionali

Il valore potenziale dell'oncologia di precisione e le sue ricadute sono state riconosciute dalle Istituzioni nazionali. Il Parlamento ha approvato una norma, inclusa nella legge di attuazione del PNRR (n.233 del 29 Dicembre 2021). Nel documento si affida ad Agenas ed alla Conferenza Stato-Regioni il compito di definire “i criteri, le modalità e le procedure per l'istituzione dei Molecular Tumor Board nell'ambito delle Reti oncologiche regionali” e di individuare i “Centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa Next generation sequencing (NGS) da parte di ciascuna regione e provincia autonoma”. Il 23 Febbraio 2023, il Ministero della Salute ha pubblicato uno schema di decreto ministeriale, con un allegato tecnico contenente le indicazioni per l'istituzione dei MTB e l'individuazione dei Centri specialistici per l'esecuzione dei test di profilazione genomica estesa (Next generation sequencing)¹², documento sottoposto alla approvazione della Conferenza Stato Regioni che lo ha approvato il 10 Maggio 2023.¹³

In questo documento si raccomanda l'istituzione di un solo MTB regionale nell'ambito delle ROR, prevedendo tuttavia la possibilità di sub-articolazioni intra-regionali. Si definiscono inoltre le procedure per l'inserimento del MTB nelle Reti Oncologiche Regionali, le modalità e le tempistiche di convocazione. Per la composizione sono previste almeno 17 figure fisse oltre a specialisti che possono essere coinvolti a richiesta.

Sono elencati alcuni criteri per l'accesso ai test diagnostici ed ai farmaci (con riferimento alla scala ESCAT) e vengono descritte le funzioni principali del MTB.

Infine, sono definiti alcuni criteri per l'identificazione dei laboratori e dei Centri di riferimento per l'effettuazione dei test molecolari.

Si tratta certamente di una importante base normativa, che forse risente dei problemi generati dall'approccio top down con il quale sono state fin qui prodotte anche alcune delibere regionali.

La traduzione in pratica dei contenuti potrebbe in certi casi rivelarsi complessa.

Ad esempio, è probabile che l'assetto organizzativo proposto non sia facilmente declinabile in egual modo in realtà regionali diverse o con la presenza di grandi Centri ospedalieri, quali a solo titolo di esempio Lombardia, Lazio, Campania o Sicilia. Oltre a ciò, si rischierebbe di non tener conto di attività già positivamente avviate in altri contesti.

Sulla base delle esperienze condotte sin qui, crediamo sia discutibile (a solo titolo di esempio) la previsione che nel MTB debbano essere obbligatoriamente presenti a tutte le sedute, un radiologo, un radiologo interventista, un chirurgo o uno psico-oncologo, figure che potrebbero in ogni caso essere coinvolte on demand.

Ancora: è possibile che nell'identificazione dei laboratori e dei Centri di riferimento per i test molecolari sia opportuno fare qualche distinzione tra test di primo e di secondo livello.

Una proposta di AIOM, CIPOMO, COMU, e SIAPeC

Per cercare di capire meglio come affrontare queste questioni, nel 2021 è stato avviato un progetto di ricerca manageriale che ha coinvolto 8 aziende sanitarie e IRCCS, partendo dall'osservazione sul campo e da un confronto strutturato tra professionisti ed istituzioni: l'oncologia di precisione.

L'utilizzo di metodi validati di analisi e raccolta del consenso tra professionisti ha consentito di pervenire alla definizione di 14 statement¹⁴ sull'implementazione dell'oncologia di precisione nel SSN, che sono stati sottoposti al Consiglio Direttivo di AIOM, CIPOMO, COMU e SIAPeC.

Questo documento ha raccolto la valutazione dell'80% dei componenti dei 4 Consigli ed ha raggiunto un ampio consenso: tutti gli statement hanno infatti superato il punteggio di 4 su una scala Likert a 5 punti. Il testo è stato discusso pubblicamente in un Workshop, tenutosi a Udine il 6 Ottobre 2022 con i Presidenti delle Società Scientifiche coinvolte nel progetto ed è stato successivamente consegnato ad Agenas ed al Presidente della CSR.

Il lavoro propone alcune raccomandazioni su aspetti fondamentali dell'implementazione dell'oncologia di precisione in quattro macro ambiti: l'equità di accesso dei pazienti ai test diagnostici di ultima generazione e alle valutazioni degli MTB, la qualità e la sostenibilità dei laboratori, il ruolo e l'organizzazione dei MTB, e la gestione dei dati e la trasparenza delle informazioni cliniche.

Gli statement presentano naturalmente indicazioni generali, condivise ed applicabili alle diverse realtà indipendentemente dal bacino di utenza, hanno valenza contingente rispetto al momento in cui sono stati definiti, ma tengono già conto nel dispositi-

vo della necessità di una continua rivalutazione dei contenuti alla luce dell'evoluzione in corso e delle esperienze che andranno consolidandosi.

E in effetti ci sono regioni che hanno rivisto con Delibere successive le previsioni inizialmente formulate, cosa che non deve stupire per una materia in divenire.

In un contesto di veloce innovazione e ad alta complessità, com'è quello dell'oncologia di precisione, è comprensibilmente difficile definire delle linee guida partendo da un approccio top-down: la mancanza di evidenze sulle best practice e alcuni vincoli legislativi porterebbero a modelli rigidi spesso non applicabili alle singole realtà operative. Ciò potrebbe accrescere il rischio di risultati disomogenei o di una mancata aderenza alle linee guida stesse, per una eterogeneità dei fini.

Considerando che gli snodi critici dell'implementazione e l'impatto delle attività vengono percepiti in primis dai professionisti, per definire le best practice può quindi essere utile adottare un approccio bottom-up che parta dall'attività clinica: un metodo strutturato di osservazione, di raccolta di evidenze e di condivisione tra le parti, può risultare in indicazioni applicabili che permettano l'adozione di modelli organizzativi diversi, assicurando risultati omogenei per il sistema e per i pazienti.

Le prospettive

Un crescente volume di dati supporta l'introduzione nella routine delle profilazioni molecolari come strumento cruciale della moderna oncologia. Molti dettagli però devono ancora essere accuratamente considerati per una buona traslazione dal laboratorio alla clinica.¹

La questione MTB nel SSN e nelle sue articolazioni regionali può essere considerata paradigmatica di alcuni problemi e di altrettante opportunità. Da un lato, come abbiamo detto, la materia è soggetta a continui aggiornamenti sul piano scientifico e clinico professionale: ad oggi non vi sono evidenze solide sulle quali basare le iniziative normative e le azioni riorganizzative nei diversi contesti.

Dall'altro, la forte spinta dell'innovazione ha messo in moto molte energie, di singoli professionisti, aziende sanitarie, Società Scientifiche ed Istituzioni, producendo senza dubbio in breve tempo una consistente mole di iniziative e documenti.

Riteniamo che sia importante tuttavia considerare alcuni aspetti che si possono ritenere validi anche per altri ambiti dell'oncologia, altrettanto esposti a rapidi cambiamenti.

In primo luogo, è verosimile che sia utile adottare un metodo di lavoro per la ricerca delle soluzioni organizzative: dare per scontato che un modello, pensato a tavolino, sia in grado di raggiungere gli stessi obiettivi in contesti così diversi potrebbe rivelarsi ingannevole. Osservare poi i fenomeni dal basso, coinvolgendo professionisti clinici, dei servizi e delle direzioni aziendali in progetti di riorganizzazione rafforza la collaborazione e può produrre azioni maggiormente condivise e adattabili e risultati che rispondono meglio agli obiettivi generali. L'oncologia medica dovrà necessariamente reinventare molti degli attuali processi e percorsi per effetto delle ricadute che l'innovazione sta già avendo sulle Strutture e sulle relazioni tra queste. Infine, favorire l'interazione tra Società Scientifiche ed Istituzioni di governo della sanità basandosi su elementi di ricerca manageriale in ambiti dominati dall'incertezza, può rivelarsi uno strumento utile per un dialogo più efficace nei prossimi anni.

BIBLIOGRAFIA

1. D. Raghavan "Moving Molecular Oncology Into Community Practice: Follow the Yellow Brick Road" *JCO Oncology Practice* 00: 1-2, 2023; DOI: 10.1200/OP.23.00158
2. D.K. Check, L.L. Zullig, M.M. Davis, et al. "Improvement Science and Implementation Science in Cancer Care: Identifying Areas of Synergy and Opportunities for Further Integration" *J Gen Intern Med* 36(1):186-9, 2021; DOI: 10.1007/s11606-020-06138-w
3. G. Fasola, M.C. Barducci, G. Beretta "Impact of innovation in oncology: more questions than answers" *Tumori* 107:478-482, 2021; DOI: 10.1177/03008916211027646
4. J. Mateo, D. Chakravarty, R. Dienstmann, et al. "A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT)" *Annals of Oncology* 29: 1895-1902, 2018; doi:10.1093/annonc/mdy26
5. AIOM: Raccomandazioni AIOM "Tumor Board Molecolare" 2020
6. Alleanza Contro il Cancro "Linee Guida per l'istituzione e la gestione dei Molecular Tumor Board negli Istituti di Alleanza Contro il Cancro" 2020
7. ISS-FICOG "Test Molecolari e Terapie Target in Oncologia" Workshop 4 e 17 Novembre 2020
8. L. Incorvaia, A. Russo, S. Cinieri: The molecular tumor board: a tool for the governance of precision oncology in the real world. *Tumori* Aug;108(4):288-290, 2022
9. A Russo, L. Incorvaia, E Capoluongo et al.: The challenge of the Molecular Tumor Board empowerment in clinical oncology practice: A Position Paper on behalf of the AIOM- SIAPEC/IAP-SIBioC-SIC-SIF-SIGU-SIRM Italian Scientific Societies. *Crit Rev Oncol Hematol.*, Jan;169:.. 2022 doi: 10.1016/j.critrevonc.2021.103567.
10. Documenti regionali:
 - a. Decreto Veneto 2019: https://oncinfo.it/wp-content/uploads/2019/10/067_del_08_07_2019.pdf
 - b. Delibera Toscana 2020: https://www.ispro.toscana.it/sites/default/files/ReteOncologica/Molecolare%20Tumor%20Board%20Delibera_n.689_del_03-06-2020.pdf
 - c. Deliberazione Liguria 2020: https://oncinfo.it/wp-content/uploads/2020/04/DELIBERA-71_2020-LIGURIA.pdf
 - d. Decreto Campania 2020: https://www.reteoncologica-campana.it/wp-content/uploads/2020/09/DD-167-2020-MTB_compressed.pdf
 - e. Deliberazione Piemonte e Val d'Aosta 2021: http://www.reteoncologica.it/images/stories/news_in_home/Molecular_tumor_board/DGR_12-3587_del_23.07.21.pdf
 - f. Decreto Sicilia 2021: http://pti.regione.sicilia.it/portal/page/portal/PIR_PORTALE/PIR_LaStrutturaRegionale/PIR_AssessoratoSalute/PIR_Infoedocumenti/PIR_DecretiAssessoratoSalute/PIR_DecretiAssessoriali/PIR_DecretiAssessorialianno2021/0404%2011.05.2021%20DA.pdf
 - g. Deliberazione Veneto 2021: <https://bur.regione.veneto.it/BurVServices/pubblica/DetailDgr.aspx?id=453087>
 - h. Deliberazione Puglia 2022: https://burp.regione.puglia.it/documents/20135/1858555/DEL_213_2022.pdf/6a5a137f-4a5e-5a89-82ac-e230ebd9f6c?version=1.0&t=1649086244189
11. G. Fasola, M.C. Barducci, G. Pelizzari, et al. "Implementation of Precision Oncology in Clinical Practice: Results of a National Survey for Health Care Professionals" *The Oncologist*, 28(6): e324-e330, 2023; <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyad020>
12. Allegato tecnico "Istituzione dei Molecular Tumor Board e individuazione dei centri specialistici per l'esecuzione dei test per la profilazione genomica estesa Next Generation Sequencing (NGS)": <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1677235722.pdf>
13. Repertorio atto n.99/CSR: <https://www.statoregioni.it/media/5926/p-4-csr-atto-rep-n-99-10mag2023.pdf>
14. Statement nazionali Progetto Oncologia di Precisione: https://www.sanita24.ilsole24ore.com/pdf2010/Editrice/ILSOLE24ORE/QUOTIDIANO_SANITA/Online/_Oggetti_Correlati/Documenti/2022/10/07/Oncologia_precision_statement_06102022.pdf?uid=AEY19L6B

4.6 Digital Health & Oncologia

Considerazioni generali

Gualberto Gussoni

Presidente Fondazione RIDE2Med e Coordinatore Scientifico FAD01 (Società Scientifica di Medicina Interna) - Milano

L'impatto delle tecnologie digitali, che sempre più stanno trasformando la nostra vita quotidiana, sta progressivamente e rapidamente interessando la Medicina, senza lasciare immune lo specifico settore dell'Oncologia. In questa sezione del Rapporto AIOM-AIRTUM "I numeri del cancro in Italia 2023" verranno brevemente descritte alcune dinamiche in atto in ambiti quali l'Anatomia Patologica e la Radiodiagnostica, e analizzato il supporto che all'oncologo può essere offerto dalla telemedicina. Molti progressi sono stati fatti negli ultimi anni, ma ancora significativi passi devono essere realizzati da un punto di vista strutturale, culturale, della regolamentazione, nell'utilizzo corretto e consapevole delle tecnologie, e per una loro efficiente integrazione nei flussi di lavoro dei professionisti sanitari.

Pur con un approccio razionale e prudente, non vi è però dubbio che le prospettive di trasformazione in senso digitale di attività, processi e procedure correlate a diagnosi, monitoraggio, assistenza e cura dei pazienti con tumore sono destinate ad una ulteriore crescita nei prossimi anni. Oltre agli aspetti sviluppati nelle pagine seguenti, vale forse la pena ricordare che l'Oncologia è un settore di evoluzione per una categoria di prodotti, le cosiddette terapie digitali ("digital therapeutics" /DTx), quantitativamente ancora limitata ma dall'elevato valore aggiunto.

Le terapie digitali sono prodotti nei quali il "principio attivo" è rappresentato da un software/algoritmo che attraverso l'interfaccia di uno smartphone o di un tablet interagisce con il paziente modificandone i comportamenti e di conseguenza, auspicabilmente, le condizioni di salute.¹ Sono oramai numerose le DTx specificamente sviluppate per indicazioni oncologiche, ed alcune di loro disponibili in vari Paesi², e ancor di più le terapie digitali che hanno indicazioni terapeutiche (esempio la depressione, l'insonnia, il dolore etc.) che le rendono potenzialmente utili nel paziente con tumore. Le DTx studiate per indicazioni oncologiche agiscono tendenzialmente con un meccanismo definibile come "cognitive behavioural stress management", educando il paziente (ed eventualmente il caregiver) ad una più consapevole gestione della malattia, per esempio segnalando all'oncologo, in maniera più tempestiva, l'insorgenza di effetti indesiderati delle terapie o di complicanze della malattia. Ed è proprio in Oncologia che è stato riportato in letteratura uno degli effetti clinici più eclatanti associati all'utilizzo di una terapia digitale (aumento significativo della sopravvivenza in pazienti con tumore del polmone, vs usual care).³ Un tema rilevante, trasversale per tutte le tecnologie digitali applicate alla Medicina, forse ancor di più per i prodotti che offrono "patient support" e per le DTx, è quello della loro valutazione / validazione clinica, per documentarne l'usabilità, l'utilità, l'efficacia / efficienza e la sicurezza. Una effettiva valorizzazione delle opportunità che le tecnologie digitali propongono in Medicina passa dal rigore con il quale esse verranno testate e selezionate. "Novità" non corrisponde

automaticamente a “Innovazione” che genera valore aggiunto, e a questo principio non sfuggono le tecnologie digitali applicabili alla Medicina, e forse ancor di più in un ambito a particolare complessità, severità e delicatezza clinica quale l’Oncologia.

La Digital Pathology

Filippo Fraggetta

Direttore Unita’ Operativa di Anatomia Patologica, Ospedale “Gravina” Caltagirone, Azienda Sanitaria Provinciale di Catania (ASP3) – Catania e Presidente della Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica (SIAPeC-IAP)

Definizione e ambiti

Nella trasformazione digitale della medicina, anche l’Anatomia Patologica (AP) gioca un ruolo fondamentale, con quella che è ben conosciuta come “Digital Pathology” (DP). In DP i vetrini fisici vengono digitalizzati, cioè trasformati in copie informatiche fedeli all’originale fisico, e i file visualizzati a monitor. La conversione dal vetrino fisico al file informatico avviene attraverso uno scanner per immagini whole slide (WSI) e la visualizzazione attraverso un viewer di immagini.

Tuttavia, tale definizione è limitata e non abbraccia appieno gli ambiti della DP. La Società Europea di Patologia Digitale ed Integrativa (ESDIP)⁴ raccomanda ad esempio di ripensare la DP con un approccio olistico che include e supporta interventi innovativi in tutte le fasi di lavoro del laboratorio di AP: un flusso di lavoro completamente tracciato e automatizzato che inizia con l’order entry ancora prima che il campione arrivi al laboratorio di AP e che continui nelle fasi successive, come preparazione ed archiviazione, attraverso procedure tracciate ed automatizzate utilizzando fotocamere per l’acquisizione di immagini macroscopiche e di blocchetti, dispositivi di conversione del parlato in testo e codici a barre. Infine, la scelta dello scanner da utilizzare dovrebbe essere effettuata in base alle esigenze specifiche di ciascun reparto, come il carico di lavoro e il campo di interesse.

L’implementazione della DP richiede il coinvolgimento di tutto il team all’interno dell’AP, i servizi di information technology (IT), e i computer scientists. Un’attenta analisi e una possibile ridisegnazione del flusso di lavoro di routine sono essenziali prima di passare al digitale, insieme alla risoluzione delle potenziali problematiche legate ai sistemi IT, alle prestazioni, alle opzioni di archiviazione, ai costi e alle procedure di backup di emergenza.

Diversi sono gli ambiti di utilizzo della DP: la diagnostica istologica e citologica, la telepatologia, la diagnosi computer-assistita ed il possibile uso delle intelligenze artificiali (IA), sino al ruolo educativo.

Diagnosi istologiche e citologiche primarie

Di per sé, considerando l’applicazione delle tecnologie, la DP può ridurre gli errori e i tempi di lavorazione, in ogni fase del processo all’interno dell’AP. Inoltre, la non inferiorità delle WSI rispetto al vetrino fisico è già stata ampiamente dimostrata. Infine, risulta fondamentale e di particolare importanza per il materiale citologico, la possibilità di archiviare la morfologia delle cellule presenti in un vetrino e poi poter utilizzare il materiale biologico per test molecolari.

Telepatologia e seconda opinione

La telepatologia è stata una delle prime applicazioni della DP con numerosi vantaggi, anche applicata nei Paesi in via di sviluppo per colmare l'assenza di specialisti o per supportare i patologi locali nella loro curva di apprendimento diagnostico. Inoltre, la telepatologia consente a più persone di visualizzare il vetrino contemporaneamente, a livello globale e in pochi secondi. Il suo utilizzo poi per una "second opinion" può ridurre errori. Tuttavia, è ancora necessario migliorare la regolamentazione legale e le Società Scientifiche internazionali dovrebbero definire i limiti appropriati del suo utilizzo.

Diagnosi assistita dal computer

La DP offre l'opportunità di una diagnosi assistita dal computer mediante lo sviluppo di algoritmi che analizzano le immagini digitali. Sono stati sviluppati strumenti di analisi automatica delle immagini per vari scopi, tra cui il conteggio delle mitosi, la valutazione del Ki67, la valutazione del HER2, la quantificazione dei linfociti etc. Tuttavia, questi strumenti non sono ancora integrati nella pratica quotidiana e la loro utilità in termini di miglioramento dell'accuratezza diagnostica e del valore prognostico o predittivo deve ancora essere convalidata in coorti più ampie.

Patologia digitale e intelligenza artificiale

La DP e l'IA sono strettamente collegate, poiché gli strumenti di IA possono migliorare significativamente il processo diagnostico⁵. Gli algoritmi di IA possono contribuire all'accuratezza diagnostica, all'identificazione dei biomarcatori, alla previsione della prognosi e dell'esito del trattamento. Ad esempio, le IA possono discriminare tra tumori benigni e maligni, aiutare nella valutazione di malattie non neoplastiche e prevedere gli esiti clinici attraverso l'integrazione di una molteplicità di dati (clinici, strumentali, molecolari, di imaging). L'integrazione dell'IA nella DP richiede una stretta collaborazione tra patologi e "computer scientists", nonché l'accesso a grandi dataset, sia per l'addestramento che per la validazione degli algoritmi creati.

Aspetti educativi della patologia digitale

La DP ha implicazioni significative per l'educazione dei patologi. Fornisce accesso a WSI annotate per la visualizzazione collaborativa, consentendo ai patologi di discutere e apprendere da casi interessanti o difficili. La DP consente lezioni virtuali e la condivisione di database digitali, migliorando l'apprendimento su casi di patologia rari o insoliti che potrebbero non essere disponibili in un ambiente tradizionale basato sul microscopio. È verosimile che l'esperienza nel campo DP nel curriculum degli specializzandi e dei professionisti coinvolti all'interno delle AP sarà cruciale per garantire che essi siano preparati per il futuro della diagnostica digitale.

Applicazioni di intelligenza artificiale in radiodiagnostica

Daniele Regge

Istituto di Ricerca di Candiolo, FPO-IRCCS (Candiolo, Torino)

Introduzione

Negli ultimi decenni la diagnostica per immagini ha fatto enormi passi in avanti dal punto di vista tecnologico. Tra le innovazioni più significative, le tomografie computerizzate (TC) a doppia energia e più recentemente la TC conteggio di fotoni¹, le sequenze RM funzionali², e nuovi radiofarmaci PET³. Queste innovazioni hanno consentito l'estrazione dalle immagini radiologiche non solo di informazioni anatomiche, ma anche di dati correlabili alla funzione degli organi. Ciò ha avuto un importante impatto nei pazienti con malattia oncologica, agevolando il riconoscimento del tumore, consentendone una più accurata stadiazione, amplificando il contributo della diagnostica per immagini nella scelta della terapia. Alcuni di questi indicatori di processi biologici normali e patologici, genericamente definiti "biomarcatori di immagini", sono stati validati clinicamente e sono entrati a far parte della routine diagnostica, acquisendo un ruolo importante nella pianificazione terapeutica. Tuttavia, nel 2017, quando già si iniziava a parlare di intelligenza artificiale (IA) e di radiomica, una review ne identificava solo 11 utilizzati effettivamente nella pratica clinica⁶. Si tratta in maggioranza di marcatori semplici, quasi tutti di tipo semiquantitativo o qualitativo. La maggioranza di questi indicatori di malattia si avvalgono di informazioni estratte dal radiologo, il che, come vedremo più avanti, rappresenta sicuramente un limite.

La radiomica

Fu un gruppo di ricercatori di Maastricht, guidati da Philippe Lambin e Hugo Aerts, a coniare il termine radiomica nel 2012⁷. La radiomica consiste nell'estrazione di enormi quantità di informazioni dalle immagini, sotto la forma di features, o caratteristiche, utilizzando metodologie computazionali ad elevato throughput. Gli autori ipotizzarono che l'estrazione e la selezione delle features più significative, e il conseguente sviluppo di modelli potesse fornire informazioni aggiuntive rispetto a quelle procurate dai radiologi stessi. Citando Hedi Hricak, radiologa del MSCKK di New York, "images are more than pictures, they are data".

La radiomica mette in evidenza la tessitura consentendo per esempio un'analisi della struttura macroscopica dei tumori, la cui eterogeneità è difficilmente valutabile dall'occhio umano. La Figura 35 descrive il workflow utilizzato per estrarre marcatori quantitativi mediante l'analisi radiomica. È importante sottolineare come la scelta delle features da estrarre venga effettuata dall'uomo e che quindi, al contrario di come si vedrà più avanti per il Deep Learning (DL), non si tratta di un processo interamente automatizzato. Le features, o caratteristiche dell'immagine, estratte possono essere dei semplici descrittori statistici quali informazioni derivate dall'istogramma (es. media, mediana, varianza dei valori di grigio, ecc.) dette anche features di primo ordine, oppure features di secondo ordine che descrivono i rapporti spaziali tra le unità elementari dell'immagine (pixel o voxel) nelle diverse direzioni. Ad esempio, l'entropia è una feature di secondo ordine che misura l'eterogeneità dei tessuti. Vi sono poi altre tipologie di features basate sulla forma (sfericità, diametro, ecc.) oppure varianti complesse basate sulle trasformate (Fourier, Gabor, Wavelet, ecc.).

Negli ormai oltre 11 anni dalla nascita della radiomica sono stati pubblicati circa 10.000 articoli sull'argomento. Una parte degli studi riportati in letteratura ha come obiettivo l'identificazione di caratteristiche dei tumori che normalmente si possono ottenere solo con l'analisi istologica, o con la profilazione molecolare. Ad esempio, recentemente è stato proposto con buoni risultati (AUC fino a 0,90) un nomogramma basato su radiomica e fattori clinici, in grado di predire l'instabilità microsatellitare nei pazienti con cancro del retto. Altri studi hanno correlato l'analisi radiomica con l'espressione dei singoli geni. Infine, alcuni autori hanno utilizzato l'analisi radiomica per classificare i tumori secondo la loro aggressività, ovviando ai limiti della biopsia che come noto tende a sotto- o sovrastimare in relazione a dove viene effettuato il prelievo.

Un filone molto interessante, ma per il quale ad oggi non sono stati ottenuti risultati tali da poterne immaginarne un uso clinico, riguarda gli studi sulla predizione della risposta alla terapia. Questi hanno lo scopo di individuare classi di pazienti che risponderanno o meno ad un determinato trattamento. Ciò consentirebbe ad esempio di evitare i costi e la tossicità a soggetti non responsivi, e viceversa potrebbe indirizzare i soggetti predetti responsivi ad una intensificazione del trattamento, al fine di allontanare la recidiva. Queste informazioni avrebbero rilevanza in pazienti in cui ad esempio è indicata una terapia neoadiuvante, come per il cancro del retto o del polmone.

La ricerca in radiomica nasconde diverse insidie. Innanzitutto, è necessario disporre di un numero adeguato di esami - in genere TC, RM e/o PET - di buona qualità, e contestualmente avere accesso a dati clinici e molecolari del paziente e/o a informazioni sull'esito della terapia. Per essere generalizzabile, il marcatore radiomico deve essere sviluppato con immagini provenienti da differenti apparecchiature e possibilmente da Centri localizzati in aree geografiche diverse. Non è detto infatti che un software sviluppato in Europa possa funzionare altrettanto bene nel Sud Est Asiatico o nelle Americhe. Poiché questa tipologia di ricerca si svolge prevalentemente in Centri accademici, che solitamente non dispongono di risorse adeguate, difficilmente si potrà raccogliere un campione di esami sufficientemente ampio e diversificato. Di conseguenza la maggioranza degli studi, in particolare nei primi anni di sviluppo della radiomica, comprende serie cliniche di dimensioni ridotte. Per ovviare a questo la Comunità Europea ha investito molto e ad oggi sono in fase di realizzazione 4 archivi di immagini radiologiche specializzati in raccolte di immagini di tumori differenti che confluiranno in futuro in un'unica infrastruttura europea. Quest'ultima è in fase di sviluppo e una prima versione sarà disponibile entro 3 anni⁸. Per i motivi sopracitati, l'implementazione di biomarcatori di immagini basate sulla radiomica non ha ancora raggiunto il traguardo dell'implementazione nella pratica clinica.

Deep Learning

Con il termine Deep Learning (DL) si intende un insieme di tecniche basate su reti neurali artificiali organizzate in diversi strati, dove ogni strato calcola i valori per quello successivo affinché l'informazione venga elaborata in maniera sempre più completa. Alcuni dei passi del workflow della radiomica descritto nel precedente paragrafo possono beneficiare delle reti neurali. Tra queste la segmentazione automatica delle regioni d'interesse, solitamente le aree tumorali, o l'estrazione delle features radiomi-

che in questo caso sono definite deep-features. Ma più interessanti e promettenti per l'ambito medico sono le applicazioni delle reti neurali profonde basate sui classificatori d'immagini. Nel 2012 suscitò notevole interesse il caso di una rete neurale denominata AlexNet⁹ in grado di classificare correttamente l'85% di un archivio di 14 milioni di immagini annotate manualmente. Per dare l'idea dell'interesse, l'articolo che ne scaturì è uno dei più citati della storia (>120.000 citazioni). Solo 5 anni dopo, l'accuratezza nel riconoscimento delle immagini da parte delle reti neurali più evolute superava il 95%.

I primi risultati dirompenti del DL in ambito medico sono stati pubblicati nel 2016 sulla rivista JAMA. Si trattava di un articolo sulla identificazione con il DL della retinopatia diabetica su fotografie del fundus oculare¹⁰. Altre applicazioni di DL interessanti su immagini non radiologiche riguardano la classificazione delle lesioni cutanee e la classificazione anatomopatologica delle neoplasie. Al contrario della radiomica, dove i marcatori sono ancora oggi valutati solo in ambito di ricerca, molte delle applicazioni di DL sono già state trasferite nella pratica clinica, con sviluppo di piattaforme informatiche ad hoc, anche in forma di App per cellulari che non sempre purtroppo hanno dimostrato sufficiente affidabilità.

Nell'ambito della diagnostica per immagini le applicazioni che più si sono avvalse del DL sono quelle che riguardano l'identificazione e la classificazione dei tumori. Recentemente uno studio randomizzato svedese ha dimostrato che lo screening con mammografia era in grado di identificare il 20% di tumori in più con l'aiuto dell'IA, rispetto al gruppo di controllo con la lettura di due radiologi¹¹. Anche i risultati dell'applicazione del DL alla radiografia e alla TC del torace sono molto promettenti. Uno studio recente coreano ha dimostrato la superiorità dell'IA nell'identificazione dei noduli polmonari su radiografie del torace di soggetti screenati rispetto al radiologo esperto (0,59% del DL verso 0,25% del lettore umano; OR 2,4)¹². A Luglio del 2023 è stato pubblicato uno studio su esami di TC del torace che ha evidenziato come l'IA sia in grado di predire l'incidenza e la mortalità per cancro del polmone, utilizzando per l'analisi dati della composizione corporea dei tessuti, estratti in automatico dal software¹³.

In sintesi, il DL ha dimostrato grandi potenzialità sia come supporto al radiologo che nel processo interpretativo. Tuttavia, oggi l'IA non può ancora lavorare in totale autonomia. Il parere finale deve essere sempre del radiologo, responsabile anche legalmente del referto. Come evidenziato, le applicazioni di IA che si basano sul DL sono più facilmente traslabili alla pratica clinica, e per questo oggetto di investimenti anche consistenti del settore privato.

Conclusioni e prospettive future

Oggi è possibile fare un punto sul primo decennio di sviluppo dell'IA nell'ambito della radiodiagnostica. È anche il momento per guardare avanti. Per primo, appare evidente come ad oggi la radiomica non possa ancora essere utilizzata nella pratica clinica, non essendo ancora stati sviluppati marcatori sufficientemente attendibili. La radiomica sarà probabilmente uno dei tasselli dei futuri sistemi di decisione clinica. Sarà quindi necessaria una maggiore integrazione tra imaging diagnostico, anatomia patologica, informazione molecolare e clinica. È ragionevole pensare che l'integrazione delle parti, la diagnostica integrata, potrà offrire prestazioni superiori ai singoli

In realtà è proprio interpretando al contrario queste due false convinzioni che si libera tutto il potenziale del digitale in oncologia. Anche solo limitandoci ai quattro micro-servizi previsti dal corrente investimento nazionale sulla telemedicina a valere sul Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza (PNRR), le potenzialità abilitanti per l'assistenza sono già notevoli: (i) la teleassistenza come modalità di relazione tra paziente e care-manager per finalità informative, di orientamento, di coaching e supporto all'autogestione; (ii) il teleconsulto come modalità di co-diagnosi e co-decisione tra specialisti riguardo il caso dello specifico paziente; (iii) il telemonitoraggio come modalità di controllo "in trend" e "in continuo" dello stato di salute del paziente in complemento alla diagnostica strumentale "periodica"; (iv) la televisita come modalità di dialogo clinico tra medico e paziente in complemento alla visita in presenza, e tutte le volte in cui non serve "andare in ospedale".

Quanto poi al bisogno digitale espresso prevalentemente dal paziente, come testimoniato da diverse survey degli ultimi anni (dal 65% in su dei pazienti contro il 35% in giù dei medici), l'argomentazione appena fatta riguardo le "nuove" pratiche cliniche rese possibili dal digitale basterebbe per spiegare come il beneficio ricavabile dagli operatori sanitari è speculare rispetto a quello atteso dai pazienti, visto che con il digitale diventa realizzabile quella integrazione assistenziale e professionale che inseguiamo da qualche decennio¹⁴.

Da oltre un anno in Puglia è stata avviata la prima linea assistenziale digitalmente abilitata con la telemedicina per i pazienti oncologici, ma in questa sede nulla verrà detto della tecnologia impiegata perché questo è il più fuorviante degli argomenti nella narrazione corrente sulla telemedicina.

Piattaforma software e dispositivi sono importanti ma soltanto se consentono di trasformare digitalmente i processi sanitari e non semplicemente digitalizzare quelli esistenti.

Vale invece la pena citare quali sono state le cinque impostazioni logico-organizzative che al momento stanno consentendo a quasi 11.000 pazienti oncologici di interagire via app con 10 Breast Unit e 18 Centri di Orientamento Oncologico:

- l'orientamento delle funzionalità informatiche (flusso di lavoro, cruscotti e dispositivi) su una condizione patologica complessiva (es. tumore del seno, emofilia, ipertensione, etc.) e non sulla episodica necessità di un generico paziente di una isolata prestazione sanitaria;
- la governance del flusso di lavoro in capo a un team multidisciplinare di cura virtualizzato in piattaforma e che può essere variamente integrato da professionisti aggiuntivi e distanti geograficamente, se il caso specifico del paziente lo richiede;
- la condivisione da parte del team multidisciplinare di un PDTA standardizzato "pre-caricato" per la specifica condizione patologica che viene poi adattato - aggiungendo e togliendo compiti e prestazioni - allo specifico caso del paziente;
- la combinazione di eventi in presenza con eventi in remoto lungo il patient journey sviluppato sul piano assistenziale individuale;
- la restituzione semplificata al paziente di questa integrazione e connettività attraverso una comune app fruibile su smartphone, con cui il paziente esegue televisite, contatta in teleassistenza il proprio care-manager, scambia in ambiente

protetto tutta la messaggistica con il team, ha il possesso del proprio calendario di cura e della documentazione clinica.

Di tutte e cinque le impostazioni, quella decisiva è l'ultima perché non inventa nulla di nuovo rispetto a quello che un cittadino già fa con uno smartphone (senza invocare chissà quale digital literacy individuale) e soprattutto consente al paziente di avere in palmo di mano il proprio piano di cura programmato, e una chiave di accesso virtuale al suo centro specialistico di riferimento.

I vantaggi intuibili dell'esperienza di "abilitazione digitale" delle cure oncologiche diventano a questo punto più chiari: (i) maggiore equità per la rapidità e semplicità di accesso a un team piuttosto che a un banco di accettazione; (ii) la possibilità di combinare nella stessa piattaforma evidenze cliniche di diagnostica tradizionale con evidenze di outcome riportate dal paziente con PROMs digitalizzati; (iii) l'occasione di analizzare l'efficacia di un PDTA di patologia confrontandolo con i piani individuali effettivi; (iv) il monitoraggio di effetti collaterali e aderenza per i trattamenti, e così via.

Su tutto domina la soddisfazione del paziente oncologico di fare una parte delle cure nella propria comfort zone - casa propria e i propri affetti - e magari la possibilità di scoprire, quando disporremo di qualche anno di evidenze, che queste prassi si accompagnano a minori aggravamenti come già recentemente dimostrato nelle cure cardiologiche digitalmente supportate¹⁵.

BIBLIOGRAFIA

1. G. Gussoni (Editor). *Digital Therapeutics: an opportunity for Italy, and beyond*. Tendenze Nuove 2021, Special Issue 2/2021, Passoni Editore
2. G. Gussoni, E. Ravot, M. Zecchina, G. Recchia, E. Santoro, R. Ascione, F. Perrone. *Digital therapeutics in oncology findings, barriers and prospects. A narrative review*. *Ann Res Oncol* 2022; 2: 55-69
3. F. Denis, E. Basch E, A-L Septans, J. Bennouna J, T. Urban, AC. Dueck AC, C. Lettehier. *Two-year survival comparing web-based symptom monitoring vs routine surveillance following treatment for lung cancer*. *JAMA* 2019; 321: 306-307
4. F. Fraggetta, V. L'Imperio, D. Ameisen, R. Carvalho, S. Leh, TR. Kiehl, M. Serbanescu et al. *Best Practice Recommendations for the Implementation of a Digital Digital and Integrative Pathology (ESDIP)*. *Diagnostics* 2021; 11: 2167
5. MA. Berbís, DS. McClintock, A. Bychkov, L. Pantanowitz, JK. Lennerz, JY. Cheng, B. Delahunt, et al. *Computational pathology in 2030: a Delphi study forecasting the role of AI in pathology within the next decade*. *eBioMedicine* 2023; 88: 104427
6. JPB. Q, EO. Aboagye, JE. Adams, HJWL. Aerts, SF. Barrington, AJ. Beer, R. Boellaard, et al. *Imaging biomarker roadmap for cancer studies*. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 169-186
7. P. Lambin, HJWL. Aerts. *Radiomics: extracting more information from medical images using advanced feature analysis*. *Eur J Cancer* 2012; 48: 441-446
8. <https://digital-strategy.ec.europa.eu/en/policies/cancer-imaging>
9. A. Krizhevsky, I. Sutskever, GE. Hinton. *Imagenet classification with deep convolutional neural networks - Advances in neural information processing systems*, 2012
10. V. Gulshan, L. Peng, M. Coram, MC. Stumpe, D. Wu, A. Narayanaswamy, S. Venugopalan, et al. *Development and validation of a Deep Learning algorithm for detection of diabetic retinopathy in retinal fundus photographs*. *JAMA* 2016; 316: 2402-2410
11. K. Lång, V. Josefsson, A-M. Larsson, S. Larsson, G. Hogberg, H. Sartor, S. Hofvind, et al. *Artificial intelligence-supported screen reading versus standard double reading in the Mammography Screening with Artificial Intelligence trial (MASAI): a clinical safety analysis of a randomised, controlled, non-inferiority, single-blinded, screening accuracy study*. *Lancet Oncol* 2023; 24: 936-944
12. JG. Nam, EJ. Hwang, J. Kim, Park N, EH. Lee, HJ. Kim, M. Nam et al. *AI improves nodule detection on chest radiographs in a health screening population: a randomized controlled trial*. *Radiology* 2023; 307: e221894
13. K. Xu, MS. Khan, TZ. Li, R. Gao, JG. Terry, Y. Huo, TA. Lasako, et al. *AI body composition in lung cancer screening: added value beyond lung cancer detection*. *Radiology* 2023; 308: e222937
14. J. Cordina, J. Fowkes, R. Malani, L. Medford-Davis. *Patients love telehealth – physicians are not so sure*. February 2022, McKinsey & Company
15. R. Tucker. *Heart failure patients benefit from telemedicine*. *Hospital Healthcare Europe*, October 13, 2022

4.7 I numeri della sperimentazione clinica indipendente

Sandra Petraglia, Fausto Cruciani, Federica Cuppone¹

¹AIFA, Area Pre-Autorizzazione

La ricerca clinica indipendente affronta in prevalenza ambiti non sempre adeguatamente coperti dalla ricerca clinica a scopo commerciale: i limiti dei trattamenti, gli eventi avversi, l'ottimizzazione delle strategie terapeutiche, e questo soprattutto nelle aree di ricerca che risultano meno attrattive da un punto di vista commerciale. In particolare, la ricerca clinica indipendente permette, ad esempio, di studiare alcune forme rare di tumore, o piuttosto farmaci orfani, oppure di valutare una diversa modalità di somministrazione o una differente schedula di un trattamento, o ancora di analizzare pazienti più complessi come gli anziani, gli adolescenti e i pazienti con Performance Status scaduto. I campi di interesse possono essere molteplici e l'opportunità di descrivere popolazioni di pazienti in condizioni di real life può contribuire a conoscere meglio i pazienti che vediamo ogni giorno nel loro complesso e che effettivamente assumeranno i trattamenti studiati nelle sperimentazioni cliniche che ne hanno supportato l'autorizzazione.

La normativa prevede alcune agevolazioni per le sperimentazioni cliniche di ricerca indipendente proprio alla luce del valore aggiunto che questo settore rappresenta, e in considerazione delle risorse limitate a disposizione. In particolare, sono previste esenzioni per le tariffe e sono state introdotte alcune misure di semplificazione per gli aspetti assicurativi. In linea generale, tuttavia, alla ricerca indipendente si applicano le stesse disposizioni della ricerca a scopo commerciale e questo è ancora più evidente con l'entrata in vigore del Regolamento Europeo n.536 del 2014. Il Regolamento è diventato applicabile dal 31 gennaio 2022, ma nel primo anno di applicazione la possibilità di scegliere fra i due regimi normativi, il precedente e il nuovo, non ha consentito di valutarne l'impatto sulla ricerca clinica indipendente.

Il Regolamento, infatti, cambia in maniera radicale le modalità di preparazione del dossier di sperimentazione e prevede l'utilizzo obbligatorio del portale europeo (CTIS) per l'intera gestione delle sperimentazioni. Cambiano anche le modalità di valutazione, con approcci e tempistiche rigidamente coordinati e con la valutazione di un solo comitato etico a livello nazionale per tutti i Centri coinvolti. Indipendentemente dalla natura nazionale o multinazionale delle sperimentazioni cliniche, l'impegno richiesto per la gestione delle domande di autorizzazione è indubbiamente aumentato, e il Regolamento non prevede ulteriori agevolazioni o semplificazioni per la ricerca indipendente, con lo scopo dichiarato di elevare gli standard per tutti gli studi in maniera omogenea, pur mirando ad una maggiore semplificazione.

È quindi inevitabile che la ricerca indipendente, naturalmente supportata da risorse molto più limitate in confronto alla ricerca a scopo commerciale, rischi di soffrire soprattutto in questa fase iniziale di adattamento ai nuovi requisiti introdotti dal Regolamento ed è quindi fondamentale misurarne la performance con attenzione per un periodo di tempo ragionevolmente lungo e che consenta di evidenziare il reale andamento, in modo da potersi attivare tempestivamente con tutte le necessarie misure correttive e di supporto a livello nazionale, al fine di evitare che questo impor-

tante settore della ricerca risenta in maniera involontaria per l'applicazione della nuova normativa.

Occorre però ricordare che la nuova normativa è stata messa a punto non per soffermare la ricerca indipendente, bensì proprio per agevolare la generazione di evidenze con chiare ricadute per i pazienti e per i sistemi sanitari e per rafforzare il sistema europeo della ricerca in generale. Una delle novità introdotte dal Regolamento che senza dubbio rappresenta un'occasione importante per la ricerca indipendente sono gli studi "a basso livello di intervento". Il Regolamento circoscrive la sperimentazione clinica a basso livello di intervento ai casi in cui i medicinali sperimentali, a esclusione dei placebo, siano autorizzati e che il loro utilizzo, in base al protocollo di studio, avvenga in conformità alle condizioni dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, oppure si fondi su elementi di evidenza scientifica e sia supportato da pubblicazioni scientifiche sulla sicurezza e l'efficacia di tali medicinali sperimentali in uno qualsiasi degli Stati membri interessati. Affinché possa trattarsi di sperimentazione clinica a basso livello di intervento è necessario, inoltre, che le procedure diagnostiche o di monitoraggio pongano solo "rischi o oneri aggiuntivi minimi per la sicurezza dei soggetti rispetto alla normale pratica clinica in qualsiasi Stato membro interessato". Sulla base della logica del *risk based approach*, considerata la contrazione dei rischi per la sicurezza dei soggetti, sia per il medicinale sperimentale e sia per gli interventi aggiuntivi rispetto alla normale pratica clinica, per questa tipologia di studi sono state previste semplificazioni procedurali (ad es. monitoraggio, requisiti per i sistemi di risarcimento). Tale disciplina si deve all'esigenza scientifica di incentivare le sperimentazioni cliniche in quegli ambiti (ad esempio in pediatria e oncologia) dove è frequente il ricorso all'impiego *off label* di farmaci autorizzati, oppure il ricorso alla "pratica clinica consolidata", stimolando la conduzione di sperimentazioni cliniche e la conseguente generazione di evidenze più robuste a supporto proprio di tale pratica clinica, ovvero a confermare che la stessa non sia più attuale, consentendo così di acquisire dati di efficacia e sicurezza in un contesto protetto quale una sperimentazione clinica.

In parallelo alla normativa europea è stato necessario procedere con l'adeguamento della normativa nazionale, al fine di adattare il sistema ai nuovi requisiti. Uno dei punti più interessanti della normativa nazionale di adeguamento al Regolamento Europeo, che potrà favorire un vero sviluppo della ricerca clinica no profit, è il DM del 30 Novembre 2021 sugli studi senza scopo di lucro e osservazionali, che al comma 4 dell'art. 2 recita "*I direttori generali delle aziende sanitarie locali e delle aziende ospedaliere, nonché gli organi di vertice delle strutture di cui all'art. 1, comma 2, lettera a), punto 2), adottano le necessarie misure affinché venga costituito un fondo per le sperimentazioni senza scopo di lucro promosse dalla stessa struttura o da promotori esterni. Tale fondo può essere composto da finanziamenti afferenti alla struttura sanitaria, compresi gli introiti eventualmente provenienti dai contratti con le imprese farmaceutiche per lo svolgimento di sperimentazioni cliniche a scopo di lucro.*" A questo fondo si può attingere per il pagamento delle spese assicurative (comma 5) ma anche per sostenere completamente o in parte, l'intera ricerca clinica.

Nonostante l'emanazione di questo importante decreto, diversi temi in materia di utilizzo degli studi indipendenti a scopo registrativo rimangono ancora aperti. Su tutti, quello su come effettuare alcuni calcoli. Da una parte, infatti, non essendo sta-

ti definiti criteri certi per valutare la valorizzazione della proprietà intellettuale, ci si addentra in un mondo sconosciuto per la quasi totalità delle strutture no profit. È un tema completamente nuovo, che dovrà quasi certamente richiedere un aggiornamento professionale per l'interazione con le nuove figure professionali richieste, come il menzionato "soggetto esperto di consulenza brevettuale", ad esempio. Inoltre, sempre rimanendo in ambito di costi, non risultano definiti dei parametri di valutazione specifica dei dati ceduti e non è chiaro se la frase "qualora sia riscontrata l'utilizzabilità dei dati e risultati... a fini registrativi" (art. 3, comma 2a) definisca un presupposto necessario per la cessione dei dati della ricerca. Di contro, poco dopo nel testo viene considerata la possibilità che un promotore possa decidere di riqualificare autonomamente la sperimentazione a scopo di lucro (art.3, comma 4).

Infine, si aprono domande e dubbi su diversi aspetti legati alla gestione del consenso informato e a quella degli studi osservazionali. Sarà quindi necessario attendere ancora qualche esperienza diretta sul campo per capire meglio su quali punti si dovrà, eventualmente, intervenire con qualche chiarimento o aggiornamento della normativa.

La normativa nazionale dedicata alla ricerca indipendente conferma la rilevanza in Italia della ricerca indipendente e questo rientra in un solco ormai storico, come dimostrato dal fatto che l'AIFA è stata la prima agenzia dei medicinali in Europa ad inserire fra i suoi obiettivi istituzionali la promozione della ricerca scientifica di carattere pubblico sui settori strategici del farmaco, anche in aree di scarso interesse per la ricerca profit.

Il programma di ricerca indipendente dell'AIFA è rivolto a tutti i ricercatori italiani di istituzioni pubbliche e no profit ed è finanziato da un fondo creato con un meccanismo innovativo, un contributo versato dalle Aziende farmaceutiche e pari al 5% delle spese promozionali che le stesse sostengono su base annuale. Questo finanziamento viene gestito mediante dei bandi dedicati al finanziamento della ricerca indipendente, che vengono pubblicati di norma su base annuale e sono costantemente aggiornati per approccio e per tematiche, in modo da rispondere in maniera ottimale alle nuove esigenze che si presentano in ambito sanitario con ritmi sempre più accelerati, in linea con l'accelerazione continua del progresso in ambito scientifico e tecnologico. Gli studi finanziati dall'AIFA con i bandi per la ricerca indipendente dal 2005 a oggi sono stati 288, per un totale di 173 pubblicazioni su riviste scientifiche internazionali a elevato impact factor. Si tratta nella maggior parte dei casi di studi di tipo interventistico. Le aree più comuni sono quelle dei farmaci orfani e delle malattie rare, gli studi comparativi tra farmaci, nuove strategie farmacologiche, studi di farmacovigilanza attiva e di farmacoepidemiologia. Non sono stati finanziati nuovi studi in ambito oncoematologico nel corso del 2022, mentre per il 2023 è stato attivato un nuovo Bando AIFA che prevede anche una tematica dedicata in maniera specifica ai percorsi di cura oncologici.

Il quadro generale della ricerca clinica in Italia, incluso l'elemento fondamentale rappresentato dalla ricerca indipendente, ha dimostrato negli anni una costante vitalità, nonostante le criticità strutturali che ancora non sono completamente risolte, posizionando l'Italia tra i primi Paesi in Europa per numero di nuove sperimentazioni, e tra i primi al mondo per numero di pubblicazioni relative a ricerca in ambito clinico, che nel 2021 ci ha posti al quarto posto nel mondo e al primo tra i Paesi europei¹. Tut-

tavia, la ricerca indipendente, che ha sempre rappresentato ampiamente oltre il 20% di tutte le sperimentazioni presentate in Italia, con un trend piuttosto stabile negli anni, nel corso del 2022 ha mostrato un declino importante, scendendo dal 22,6% di tutte le nuove sperimentazioni al 15% del totale. Sicuramente su questo dato ha influito l'implementazione del Regolamento europeo e le difficoltà nel riorganizzarsi alla luce dei nuovi requisiti e probabilmente la diminuzione registrata nel corso del 2022 include anche l'aumento in numero assoluto delle sperimentazioni presentate nel corso del 2021 sia per le sperimentazioni profit, sia per le no profit, che si presume sia stato causato dalla presentazione ritardata, a causa della pandemia, di sperimentazioni già in programma per l'anno precedente e da un'accelerazione a presentare le domande prima dell'applicazione del Regolamento europeo, nel timore di non riuscire a gestirne i nuovi requisiti in maniera ottimale.

La ricerca in ambito onco-ematologico ha rappresentato da sempre la quota maggiore delle sperimentazioni condotte in Italia, costituendo in media circa la metà del numero totale di sperimentazioni. Per tutto il 2022 è stato possibile analizzare in dettaglio i dati relativi alle sperimentazioni cliniche caricate nell'Osservatorio Nazionale sulla Sperimentazione Clinica, e a seguire ne presentiamo le informazioni di dettaglio, focalizzandoci sulle sperimentazioni in ambito onco-ematologico.

Come possiamo notare dal Grafico 1 (Fig. 36), nell'anno 2022 in Italia sono state autorizzate complessivamente 264 sperimentazioni riguardanti l'area terapeutica onco-ematologica (su un totale di 724 sperimentazioni presentate e 663 autorizzate²), con una diminuzione complessiva del 2,4% rispetto al totale dell'anno precedente. Di queste, 38 sono sperimentazioni no-profit, quindi in Italia circa uno studio su 7 in questa area terapeutica ha un Promotore indipendente, in linea con la proporzione del totale delle sperimentazioni a prescindere dalla specifica area terapeutica. Questo ci porta a considerare che la contrazione nel numero delle sperimentazioni di ricerca indipendente in ambito onco-ematologico nel corso del 2022 è stata comunque più contenuta rispetto al resto della ricerca indipendente.

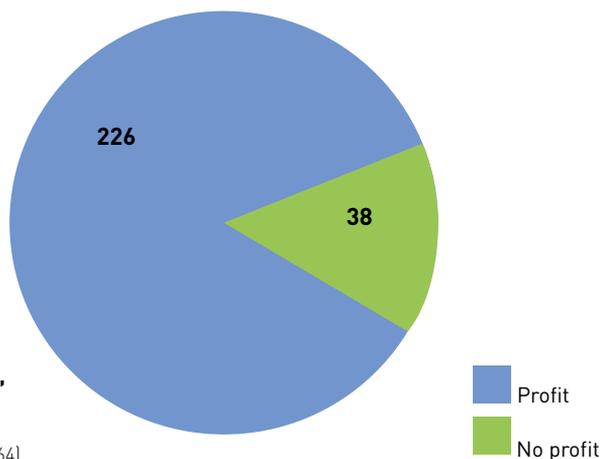


FIGURA 36. SC autorizzate 2022, area terapeutica Neoplasie e promotore no profit

Promotore profit e no profit (SC tot. 264)

	Fase 1	Fase 1-2	Fase 2	Fase 2-3	Fase 3	Totale
Tumore apparato gastroenterico	1		8	1		10
Tumore della mammella			3		2	5
Tumori cerebrali	2		3			5
Tumore del polmone			5			5
Leucemie e linfomi			4			4
Tumori ginecologici			2		1	3
Altro tumore			2		1	3
Tumore del rene			2			2
Tumore ALK+		1				1
Totale complessivo	3	1	29	1	4	38

TABELLA 17. Tipo di tumore per fase (SC tot. 38).

END POINT PRIMARIO	Fase 1	Fase 1- 2	Fase 2	Fase 2-3	Fase 3	Totale complessivo
PFS			11		2	13
ORR			4			4
OS			2	1		3
AE/SAE	2					2
RFS			2			2
pCR			2			2
Tecnica chirurgica			1			1
% pazienti in trattamento			1			1
D marcatore			1			1
D marcatori			1			1
IDFS					1	1
% pazienti AE G3			1			1
Valutazione imaging oncologico			1			1
% pazienti in trattamento/PFS			1			1
% pazienti ct-DNA negativo			1			1
PF					1	1
% pazienti con tossicità	1					1
Parametri farmacocinetici		1				1
Totale complessivo	3	1	29	1	4	38

TABELLA 18. End point delle SC per fase (SC tot. 38).

Gruppo Oncologico Italiano Di Ricerca Clinica (Goirc)
Istituto Scientifico Romagnolo per lo studio e la Cura dei Tumori (Irst) S.R.L. IRCCS
Aou di Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi
Azienda Socio Sanitaria Territoriale degli Spedali Civili Di Brescia
Consorzio Oncotech
Fondazione GONO
Eortc Aisbl/lvzw
Istituto Europeo Di Oncologia
IFOM - Istituto FIRC di Oncologia Molecolare - Milano
Karolinska Institutet - Department of Medicine, Solna
Ente Ospedaliero Ospedali Galliera
Institute Of Clinical Cancer Research (Ikf) Krankenhaus Nordwest Ggmbh
Istituto Oncologico Veneto - IRCCS
Arcagy-Gineco
European Thoracic Oncology Platform
Institut Jules Bordet
Fondazione Atena Onlus
IRCCS-Azienda Ospedaliero-Universitaria San Martino-Ist
Ospedale San Raffaele
Istituto Nazionale Tumori - IRCCS Fondazione Pascale
Prinses Maxima Centrum Voor Kinderoncologie
Centro Di Riferimento Oncologico IRCCS, Aviano
Unicancer
Azienda Ospedaliera "S. Maria"
Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena
Sakk
Fondazione IRCCS "Istituto Nazionale dei Tumori"
Fundación Grupo Español De Investigación En Cáncer De Mama (GEICAM)
Gbg Forschungs Gmbh
Gruppo Oncologico dell'Italia Meridionale

Totale complessivo

TABELLA 19. SC promotori per fase e numero di pazienti in Italia (SC tot. 38, paz. tot. 2.541)

Fase 1	Paz.	Fase 1-2	Paz.	Fase 2	Paz.	Fase 2-3	Paz.	Fase 3	Paz.	Tot. SC	Paz. tot.
				3	161					3	161
				2	94					2	94
				2	172					2	172
				2	162					2	162
				2	199					2	199
				2	495					2	495
				1	23			1	14	2	37
				1	2					1	2
				1	37					1	37
				1	50					1	50
								1	132	1	132
						1	55			1	55
1	36									1	36
				1	75					1	75
				1	8					1	8
				1	130					1	130
1	24									1	24
				1	46					1	46
				1	20					1	20
1	10									1	10
		1	5							1	5
				1	93					1	93
				1	30					1	30
				1	40					1	40
				1	16					1	16
				1	104					1	104
				1	30					1	30
								1	75	1	75
								1	30	1	30
				1	173					1	173
3	70	1	5	29	2160	1	55	4	251	38	2541

Dalla Tabella 17 si evince che la maggior parte degli studi clinici indipendenti in onco-ematologia riguardano le neoplasie dell'apparato gastroenterico (tumore del colon-retto, dello stomaco, del pancreas e epatocarcinoma), della mammella, del polmone (NSCLC e tumori neuroendocrini) e infine le neoplasie cerebrali (gliomi e medulloblastoma).

Complessivamente, tre sperimentazioni sono di fase I, mentre la maggior parte (76%) sono di fase II e uno studio di fase I/II ha arruolato pazienti indipendentemente dall'istologia o dalla sede, ma piuttosto selezionandoli in base alla presenza di un'alterazione molecolare, nello specifico i casi ALK+. Uno studio ha arruolato esclusivamente pazienti affetti da sarcoma dei tessuti molli ≥ 65 anni in trattamento con doxorubicina per valutare la qualità della vita e la compliance al trattamento. Studi di questo tipo sono classici esempi di ricerca indipendente perché, se da una parte possono generare ipotesi per uno studio più complesso, dall'altra esplorano situazioni come quelle relative agli anziani che altrimenti non sarebbero specificatamente analizzate.

La Tabella 18 illustra gli endpoint utilizzati nelle sperimentazioni no profit in area onco-ematologica autorizzate nel 2022. In particolare, la maggior parte sono endpoint di attività / efficacia (PFS [progression-free survival], ORR [objective response rate], pCR [risposta completa patologica] e OS [overall survival]). Seguono endpoint di tossicità/ sicurezza e infine parametri farmacocinetici e/o marcatori come ad esempio Ki67.

Nella Tabella 19 possiamo notare che nel 2022 nell'ambito dei 38 studi di ricerca indipendente, complessivamente, sono stati arruolati 2.541 pazienti. Inoltre, in un quarto delle sperimentazioni il Promotore è europeo.

In totale, 366 pazienti presentavano una malattia rara e sono stati arruolati nell'ambito di 8 sperimentazioni no profit, soprattutto nell'ambito delle neoplasie cerebrali (Tab. 20 e 21).

	Fase 1	Paz.	Fase 1-2	Paz.	Fase 2	Paz.	Fase 2-3	Paz.	Fase 3	Paz.	Tot. SC	Paz. tot.
SC in malattie rare	1	24	1	5	4	191			2	146	8	366

TABELLA 20. SC in malattie rare per fase e numero di pazienti in Italia (SC tot. 8, paz. tot. 366).

	Fase 1	Fase 1-2	Fase 2	Fase 3	Totale
Tumori cerebrali	1		2		3
Tumori ginecologici			1	1	2
Altro tumore				1	1
Leucemie e linfomi			1		1
Tumore ALK		1			1
Totale complessivo	1	1	4	2	8

TABELLA 21. SC in malattie rare per tipo tumore e fase (SC tot. 8).

	Fase 1	Paz.	Fase 1-2	Paz.	Fase 2	Paz.	Fase 2-3	Paz.	Fase 3	Paz.	Tot. SC	Paz. tot.
Eortc Aisbl/lvzw					1	23			1	14	2	37
Ente Ospedaliero Ospedali Galliera									1	132	1	132
Aou Di Bologna Policlinico S.Orsola-Malpighi					1	92					1	92
Azienda Ospedaliera "S. Maria"					1	40					1	40
Fondazione GONO					1	36					1	36
Fondazione Atena Onlus	1	24									1	24
Prinses Maxima Centrum Voor Kinderoncologie			1	5							1	5
Tot. complessivo	1	24	1	5	4	191	0	0	2	146	8	366

TABELLA 22. Promotore SC in malattie rare per fase e numero di pazienti in Italia (SC tot. 8, paz. tot. 366)

La maggior parte dei pazienti affetti da malattia rara (61%) sono stati trattati presso l'Ente Ospedaliero Galliera di Genova e il Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna. (Tab. 22.) Questi dati presentati si inseriscono nell'insieme dei dati relativi alle sperimentazioni cliniche in Italia, che dal 2023 saranno elaborati all'interno del portale europeo (Clinical Trials Information System, CTIS). Informazioni di massima sui numeri della ricerca in Europa in base ai dati del CTIS sono già pubblicate dall'EMA su base mensile, ma danno informazioni di carattere molto generale e non declinate in dettaglio sulla realtà dei singoli Paesi. AIFA è già impegnata a valutare la predisposizione di report di dettaglio relativi ai dati in Italia, consapevoli che questi primi due anni di implementazione del Regolamento ci daranno riscontri molto importanti per quanto riguarda la tenuta del sistema ricerca in Italia, in particolare per quanto riguarda la ricerca indipendente.

Consiglio Direttivo Nazionale AIOM 2021-2023

PRESIDENTE

Dr. Saverio Cinieri

U.O.C. Oncologia Medica & Breast Unit – ASL Brindisi

PRESIDENTE ELETTO

Dr. Francesco Perrone

Unità sperimentazioni cliniche – Istituto Tumori –
Fondazione Pascale – Napoli

SEGRETARIO NAZIONALE

Prof. Massimo Di Maio

Dipartimento di Oncologia, Università degli Studi di
Torino – A.O.U. Città della Salute e
della Scienza, Ospedale Molinette, Torino

TESORIERE NAZIONALE

Prof. Antonio Russo

Dipartimento di Oncologia – U.O.C. Oncologia Medica –
Az. Osp. Univ. Paolo Giaccone – Palermo

CONSIGLIERI NAZIONALI

Prof.ssa Rossana Berardi

Clinica Oncologica – Ospedali Riuniti – Università
Politecnica delle Marche – Ancona

Dr.ssa Rita Chiari

Azienda Ospedaliera Ospedali Riuniti Marche Nord –
Presidio San Salvatore Muraglia – Pesaro

Prof. Giuseppe Curigliano

Divisione Sviluppo Nuovi Farmaci per Terapie
Innovative – Istituto Europeo di Oncologia – Università
di Milano

Dr. Ugo De Giorgi

Oncologia Medica – Istituto Scientifico Romagnolo IRST
IRCCS – Meldola (FC)

Prof. Matteo Lambertini

U.O. Clinica di Oncologia Medica – Ospedale Policlinico
San Martino – Università di Genova IRCCS

Dr. Filippo Pietrantonio

U.O. Oncologia Medica 1 – Istituto Nazionale Tumori
Fondazione IRCCS – Milano

Prof. Nicola Silvestris

U.O.C. Oncologia Medica con Hospice, Dipartimento
di Patologia Umana – A.O. Universitaria G. Martino –
Messina

Dr. Marcello Tucci

S.C. Oncologia – Ospedale Cardinal Massaia – ASL
AT – Asti

Consiglio Direttivo AIRTUM

PRESIDENTE

Fabrizio Stracci

Registro Tumori Umbro di Popolazione
Sezione di Sanità Pubblica – Dipartimento di Medicina e
Chirurgia, Università di Perugia

VICE PRESIDENTI

Gemma Gatta

SSD Epidemiologia Valutativa – Fondazione IRCCS
Istituto Nazionale dei Tumori, Milano

Walter Mazzucco

Dipartimento PROMISE Università degli Studi di
Palermo, U.O.C. Epidemiologia Clinica con Registro
Tumori, A.O.U.P. "Paolo Giaccone"

TESORIERE

Angelo D'Argenzio

Osservatorio Epidemiologico regionale – Regione
Campania

MEMBRI

Ettore Bidoli

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

Simona Carone

SC Statistica e Epidemiologia – RTPuglia – sez. Asl
Taranto

Maurizio Castelli

Registro Tumori – Dipartimento di Prevenzione –
Azienda USL Valle d'Aosta

Susanna Vitarelli

Registro Tumori Regione Marche – Università di
Camerino

Consiglio di Amministrazione Fondazione AIOM 2021-2023

PRESIDENTE

Giordano Beretta

Dipartimento Onco-ematologico – U.O. Oncologia Medica – ASL Pescara, Presidio Ospedaliero Pescara

VICE-PRESIDENTE

Antonella Campana

INCONTRADONNA Onlus

SEGRETARIO

Angela Toss

Unità di Genetica Oncologica – Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena

TESORIERE

Domenico Corsi

Direttore UOC Oncologia Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli – Isola Tiberina Roma

CONSIGLIERI

Nicla La Verde

Direttore UOC Oncologia, Ospedale Sacco – Polo Universitario Milano

Ornella Campanella

Presidente e cofondatrice dell'Associazione nazionale aBRCAdelta

Lucia Belli

Infermiera WGN Mandato 2021-2023

Daniele Farci

Direttore del Reparto di Medicina e del Servizio di Oncologia Medica della Nuova Casa di Cura di Decimomannu (CA)

Monica Forchetta

Presidente Associazione APaIM Associazione Pazienti Italia con Melanoma

Consiglio Direttivo ONS

Franco Caracciolo, Manuela di Giacomo

Abruzzo

Francesca Sanseverino, Rosario Festa, Aldo

Cammarota

Basilicata

Francesco Lucia

Calabria

Vincenzo Giordano, Raffaella Errico

Campania

Priscilla Sassoli de' Bianchi, Debora Canuti

Emilia-Romagna

Maurizio Anderatti

Friuli Venezia Giulia

Diego Baiocchi, Alessandra Barca

Lazio

Rosa Lavieri

Liguria

Silvia Deandrea, Claudia Lobascio

Lombardia

Giuseppe Feliciangeli

Marche

Angelo Marcheggiani

Molise

Carlo Senore, Livia Giordano

Piemonte

Catalina Doina, Fabio Vittadello

Provincia Autonoma di Bolzano

Diego Alberto Ramaroli

Provincia Autonoma di Trento

Nehlhudoff Albano, Angela Panzarino

Puglia

Pierina Tanchis

Sardegna

Lucia Li Sacchi

Sicilia

Paola Mantellini, Francesca Battisti,

Marco Zappa

Toscana e Coordinamento ONS

Stefania Prandini

Umbria

Mauro Ruffier

Valle d'Aosta

Elena Narne

Veneto

Martina Rossi

Segreteria ONS

Gruppo Tecnico Nazionale PASSI e PASSI d'Argento

RESPONSABILE SCIENTIFICO

Maria Masocco

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

MEMBRI DEL GRUPPO TECNICO

Nicoletta Bertozzi

già Dipartimento di Sanità pubblica Ausl Romagna, Cesena

Stefano Campostrini

Dipartimento di economia, Università Ca' Foscari, Venezia

Giuliano Carrozzi

Dipartimento di sanità pubblica, Ausl Modena

Benedetta Contoli

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Marco Cristofori

Unità operativa sorveglianza e promozione della salute, Ausl Umbria 2, Orvieto

Angelo D'Argenzio

UOC Epidemiologia e Prevenzione, ASL Caserta

Amalia Maria Carmela De Luca

già ASP Cosenza, Cosenza

Pirous Fateh-Moghadam

Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, Trento

Susanna Lana

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Valentina Minardi

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Valentina Possenti

CNaPPS, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Mauro Ramigni

Dipartimento di Prevenzione, Aulss 2 Marca Trevigiana, Treviso

Massimo Oddone Trinito

Dipartimento di Prevenzione, Asl Roma 2

Stefania Vasselli

Ministero della Salute, Roma

CNaPPS (Centro Nazionale per la Prevenzione delle malattie e la Promozione della Salute) – Istituto Superiore di Sanità, Roma

Consiglio Direttivo SIAPEC-IAP

PRESIDENTE

Filippo Fraggetta

Direttore Anatomia Patologica Ospedale Gravina
Caltagirone ASP 3 Catania

PRESIDENTE ELETTO

Angelo Paolo Dei Tos

Surgical Pathology & Cytopathology Unit, Department
of Medicine - DIMED, University of Padua, Padua

PAST PRESIDENT

Anna Sapino

Unit of Pathology, Candiolo Cancer Institute, FPO-
IRCCS, Department of Medical Science,
University of Turin

CONSIGLIERI

Licia Laurino

Direttore s.c. Anatomia patologica USLL 3 Serenissima
di Mestre

Daniela Massi

Professore Ordinario, Direttore del Servizio di Istologia
patologica e diagnostica molecolare dell'Azienda
Ospedaliero-Universitaria Careggi Firenze

Antonio Rizzo

Responsabile Servizio di Anatomia Patologica
Humanitas Istituto Clinico Catanese, Catania

Luca Saragoni

Dirigente Medico U.O. Anatomia Patologica, ospedale
G.B. Morgagni - L. Pierantoni, Forlì

COORD. CONSULTA NAZIONALE

Marco Pizzi

Department of Medicine - DIMED, Ringgold ID 9308,
Padova

Alberto Righ

IRCCS Istituto Ortopedico Rizzoli, Bologna

Federico Tallarigo

Public Health Unit, Regional Operating Center of
Calabria (COR Calabria), Crotone

RAPPRESENTANTE UNIVERSITARI/IRCCS

Giulia D'Amati

Department of Radiology, Oncology and Pathology,
Sapienza, University of Rome

RAPPRESENTANTE OSPEDALIERI/PRIVATI

Francesco Alfredo Zito

Pathology Department, IRCCS-Istituto Tumori 'Giovanni
Paolo II', Bari

RAPPRESENTANTE SOCI JUNIORES

Alessandro Caputo

Department of Pathology, University Hospital
"San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona",
Salerno

RAPPRESENTANTE AITIC

Moris Cadei

Sezione di Anatomia Patologica, Dipartimento Medicina
Molecolare e Traslazionale (DMMT)
Università degli Studi di Brescia

DIREZIONE PATHOLOGICA

Mattia Barbareschi

Direttore UOM Anatomia ed Istologia Patologica -
Ospedale S. Chiara di Trento

RAPPRESENTANTE APOF

Paolo Giovenali

Division of Pathology, Policlinico Hospital and
University of Perugia, Perugia

COMITATO CITOLOGIA

Giancarlo Troncone

Department of Public Health, University of Naples
Federico II, Naples

Luigia Macrì

Central Cervicovaginal Screening Unit and Center
for Cancer Epidemiology and Prevention, Turin

Si ringrazia per il supporto incondizionato di



GILEAD
Creating Possible



I NUMERI DEL CANCRO IN ITALIA 2023



**Associazione Italiana
di Oncologia Medica**

Via Enrico Nöe, 23 – 20133 Milano
tel. +39 02 70630279
fax +39 02 2360018

aiom.segretario@aiom.it
www.aiom.it



Associazione Italiana Registri Tumori

via Ricciarelli, 29
[c/o Inferenze s.c a r.l.] – 20133 Milano
segreteria.airtum@registri-tumori.it



Fondazione AIOM

Via Enrico Nöe, 23 – 20133 Milano
tel. +39 02 26683335

fondazioneaiom@fondazioneaiom.it
presidente@fondazioneaiom.it
www.fondazioneaiom.it



Osservatorio Nazionale Screening (ONS)

Istituto per lo studio, la prevenzione e la
rete oncologica (ISPRO)
Villa delle Rose, Via Cosimo il Vecchio 2
50139 Firenze
tel. + 39 055 4223846 711
segreteriaons@ispro.toscana.it
www.osservatorionazionale screening.it



**Centro Nazionale di Prevenzione
per le Malattie e la Promozione della Salute**

Istituto Superiore di Sanità
V.le Regina Elena, 299
00161 Roma

passi@iss.it
www.epicentro.iss.it/passi/
www.epicentro.iss.it/passi-argento/



**Società Italiana di Anatomia Patologica
e di Citopatologia Diagnostica**

Piazza dell'Ospedale Maggiore, 3
20162 Milano
presidente@siapec.it
segretario@siapec.it

Segreteria Amministrativa SIAPEC Servizi
Via Massimo d'Azeglio, 8 – 90143 Palermo
tel. +39 091 306887
segreteria@siapecservizi.it

In questa tredicesima edizione dei “Numeri del cancro in Italia”, l’analisi è partita dalle cifre per poi approfondire aspetti che stanno rendendo l’oncologia medica sempre più complessa, spaziando dalla medicina di precisione, ai Molecular Tumor Board, al rapporto fra inquinamento atmosferico e cancro, fino alla Digital Health.

Un capitolo è dedicato in particolare ai miglioramenti nella mortalità per tumori, che rispecchiano gli importanti progressi dell’Oncologia del nostro Paese nel suo complesso. Il cancro è sempre più una malattia curabile e molti pazienti la superano e tornano a una vita “come prima”. Vi sono, però, aree in cui i passi avanti sono ancora limitati, in primis i tumori causati dal fumo di sigaretta nelle donne e il cancro del pancreas, per il quale non si sono registrati miglioramenti nello screening, nella diagnosi e nelle terapie, e che, quindi, merita particolari attenzioni. Abbiamo poi analizzato le nuove diagnosi di tumore, nel 2023, in Italia. I numeri indicano che ci troviamo di fronte a un vero e proprio tsunami di casi. Nel 2020 erano 376.600. Nel 2023 ne sono stimati 395.000. In 3 anni l’incremento è di oltre 18mila diagnosi. È sempre più importante rafforzare le azioni per contrastare il ritardo diagnostico e favorire la prevenzione tramite il controllo dei fattori di rischio, a partire dal fumo di tabacco, dall’obesità, dalla sedentarietà, dall’abuso di alcol e dalla necessità di favorire le vaccinazioni contro le infezioni note per causare il cancro.